

SÉRIE : B
N° D'ORDRE : 205
N° DE SÉRIE : 124

THÈSE

présentée devant

L'UNIVERSITÉ DE RENNES

U. E. R. Structure et Propriétés de la Matière

pour obtenir

Le grade de Docteur ès Sciences Physiques

par

Monique UTJES-LE GALL

Contribution à la synthèse et à l'étude de la réactivité de quelques composés bifonctionnels α , α -disubstitués : acides-alcools, amino-alcools, amino-acides, et de leurs principaux dérivés.

Soutenue le 29 Octobre 1975 devant la Commission d'Examen

M. le Recteur H. LE MOAL

Président

M. F. SALMON-LEGAGNEUR

M^{me} L. MIGINIAC

M. P. MIGINIAC

M. R. CARRIÉ

M. A. TALLEC

}
Examineurs

SÉRIE : B

N° D'ORDRE : 205

N° DE SÉRIE : 124

THÈSE

présentée devant

L'UNIVERSITÉ DE RENNES

U. E. R. Structure et Propriétés de la Matière

pour obtenir

Le grade de Docteur ès Sciences Physiques

par

Monique UTJES-LE GALL

Contribution à la synthèse et à l'étude de la réactivité de quelques composés bifonctionnels α , α -disubstitués : acides-alcools, amino-alcools, amino-acides, et de leurs principaux dérivés.

Soutenue le 29 Octobre 1975 devant la Commission d'Examen

M. le Recteur H. LE MOAL

Président

M. F. SALMON-LEGAGNEUR

M^{me} L. MIGINIAC

M. P. MIGINIAC

M. R. CARRIÉ

M. A. TALLEC

}
Examineurs



UNIVERSITE DE RENNES

U.E.R. SCIENCES ET PHILOSOPHIE

Doyens Honoraires

M. MILON Y.
M. TREHIN R.
M. SCHMITT M.
M. LE MOAL H.
M. MARTIN Y.
M. BOCLE J.

Professeurs Honoraires

M. FREYMANN R.
M. HAGENE P.
M. ROHMER R.
M. TREHIN R.
M. SALMON - LEGAGNEUR F.
M. des ABBAYES H.
M. MILON Y.

Maîtres de Conférences Honoraires

M. GRILLET L.
M. LECRECQ A.

Mathématiques

Professeurs

M. GUERINDON Jean
M. METIVIER Michel
M. GIORGIUTTI Italo
M. TOUGERON Jean-Claude
M. MIGNOT Alain
M. HOUDEBINE Jean
M. KEANE Michaël
M. BOULAYE Guy

Maîtres de Conférences & Chargés de Cours

M. BERTHELOT Pierre
M. BREEN Lawrence
M. CAMUS Jacques
M. CONZE Pierre
M. FERRAND Daniel
M. GUIVARC'H Yves
M. LE GOUPIL Jean
M. LERMAN Israël
M. NEDELEC Jean-Claude
M. TRILLING Laurent
M. VERJUS Jean-Pierre

Physique

M. VACHER Michel
M. VIGNERON Léopold
M. LE BOT Jean
Mme ROBIN née SALOMOND
M. ROBIN Stéphane
M. LE MONTAGNER Serge
M. MEVEL Jean-Yves
M. MEINNEL Jean
M. REGENSTREIF Edouard
M. BRUN Pierre
M. LE ROUX Emile
M. DUBOST Gérard
M. ARQUES Pierre-Yves
M. HAEUSLER Claude
M. NUSIMOVICI Michel

M. GUIDINI J.
M. DECAMPS E.A.

Professeurs

Maîtres de Conférences & Chargés de Cours

Chimie

M. VENE Jean
M. LE MOAL Henri
M. LEVAS E.
M. PELTIER Daniel
M. PRIGENT J.
M. FOUCAUD André
M. LANG Jean
M. CARRIE R.
M. GUERILLOT Claude-Roger
M. KERFANTO Michel (E.N.S.C.R.)
M. DABARD René
M. GRANDJEAN Daniel
M. LUCAS Jacques
M. MARTIN Guy

M. TALLEC André

Chimie Biologique

M. JOUAN Pierre
M. DUVAL Jacques

Géologie

M. COGNE Jean
Mlle DURAND Suzanne
M. BOILLOT Gilbert

M. HAMEURT Jean-Marie
M. LARDEUX Hubert

Zoologie

M. RICHARD Gaston
M. MAILLET Pierre
M. RAZET Pierre
M. FOLLIOU Roger
M. ALLEGRET Paul
M. MANIEY Jacques
M. JOLY Jean-Marie
M. LEFEUVRE J.C.

M. CALLEC Jean-Jacques

Botanique

M. VILLERET Serge
M. CLAUSTRES Georges
Mlle GOAS Gabrielle
Mlle GOAS Marie
Mme LEMOINE Cécile

M. TOUFFET Jean

Philosophie

M. ORTIGUES Edmond

M. JACQUES Francis
M. BEYSSADE Jean-Marie

A mon Maître,
Monsieur le Recteur H. LE MOAL,

Hommage de ma profonde gratitude.

A mon Maître,
Monsieur le Professeur F. SALMON-LEGAGNEUR
Directeur Honoraire de l'E.N.S.C.R.,

*en témoignage
de ma très vive reconnaissance.*

Ces recherches, inspirées par Monsieur le Professeur F. SALMON-LEGAGNEUR et commencées sous son autorité, ont pu être achevées au sein du Département de Physique Cristalline et de Chimie Structurale, sous la direction de M. le Recteur H. LE MOAL. Je tiens à lui exprimer ici mes plus respectueux remerciements et à l'assurer de ma profonde et sincère reconnaissance pour les conseils éclairés et les encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer.

Je prie Monsieur le Professeur F. SALMON-LEGAGNEUR, Directeur Honoraire de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, de vouloir bien agréer l'expression de ma profonde gratitude pour la formation qu'il m'a donnée et la constante bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

Monsieur et Madame MIGINIAC, Professeurs à l'Université de Poitiers, ont accepté, malgré leurs nombreuses charges, de participer à ce Jury. Je leur en suis particulièrement reconnaissante.

Que Monsieur le Professeur R. CARRIE qui ne m'a ménagé ni ses conseils, ni le concours de son laboratoire, veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance.

Je suis heureuse également de remercier Monsieur le Professeur A. TALLEC pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

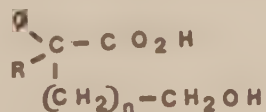
Je n'aurai garde d'oublier l'aide efficace que m'ont apportée les chercheurs et le personnel technique du laboratoire. Que tous veuillent bien accepter mes très sincères remerciements.

INTRODUCTION

La synthèse du diphényl-2,2 butanedioïque, réalisée pour la première fois en 1939, par F. SALMON-LEGAGNEUR (1), a ouvert la voie à une importante série de travaux conduisant à la préparation et à l'étude de nombreux composés bifonctionnels α,α -disubstitués : acides-nitriles, acides-amides, diacides, diols, acides-aldéhydes ...

Ainsi, par réduction du diphényl-2,2 éthoxycarbonyl-4 butanoïque et du diphényl-2,2 éthoxycarbonyl-5 pentanoïque, F. SALMON-LEGAGNEUR et ses élèves (2)(3) ont préparé respectivement le diphényl-2,2 butanol-4 oïque, le diphényl-2,2 pentanol-5 oïque et les lactones correspondantes. Peu de temps après, ATTENBURROW et ses collaborateurs (4), à leur tour, obtenaient la diphényl-butyrolactone, par condensation de l'oxyde d'éthylène sur le diphénylacétonitrile...

En fait ces procédés s'avèrent de mise en oeuvre délicate et d'application limitée. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de chercher une méthode plus avantageuse et surtout susceptible de généralisation, conduisant aux acides-alcools du type :



et d'étudier leurs propriétés, notamment leur aptitude à la cyclisation.

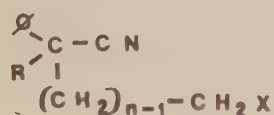
La condensation du bromo-éthanol sur les phénylalkylacétonitriles offrait, a priori, une méthode simple pour préparer les acides-alcools de la série succinique et on pouvait donc penser à la généraliser. Toutefois les rendements médiocres de la condensation et les difficultés d'obtention des bromhydrines à nombre de carbone élevé nous en ont dissuadés et conduits à chercher de nouvelles voies d'accès à la fonction alcool.

De l'étude des diverses possibilités offertes, nous avons finalement retenu le processus suivant: préparation d'un nitrile halogéné puis substitution de l'halogène par OH, et hydrolyse du nitrile.

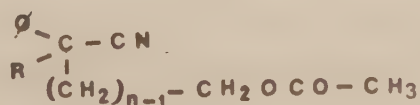
En effet, la condensation d'un dihalogénoalcane



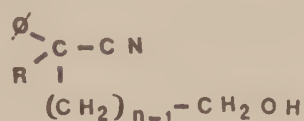
sur le carbanion d'un phényl-alkyl (ou phényl-aryl)-acétonitrile, dans des conditions déterminées de température et de solvant, conduit, avec des rendements intéressants, dans une première étape, au nitrile halogéné,



qui, par substitution de l'ion halogénure par l'ion $CH_3CO_2^-$ mène, dans une seconde étape, au nitrile acétate :

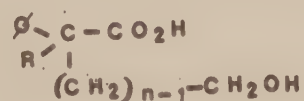


Une hydrolyse ménagée de l'ester obtenu libère la fonction alcool donnant ainsi le nitrile-alcool :

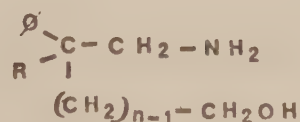


Ce dernier constitue un intermédiaire particulièrement intéressant, car il offre l'avantage :

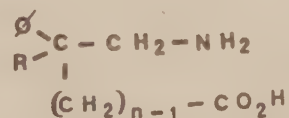
- par hydrolyse alcaline, de fournir l'acide-alcool attendu :



- par réduction de la fonction nitrile, d'obtenir l'amino-alcool :



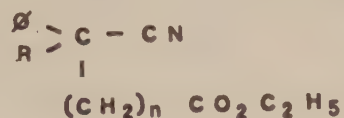
Celui-ci, conduisant, par oxydation ménagée, à l'acide :



Ainsi la préparation des acides-alcools, qui était à l'origine, l'objet principal de notre recherche nous a également permis d'obtenir aisément -et d'étudier- deux nouvelles séries de composés, à savoir les amino-alcools et les amino-acides.

Nous avions espéré isoler intermédiairement les amino-aldéhydes mais l'expérience a infirmé nos prévisions.

On peut remarquer qu'une seconde voie d'accès aux amino-acides est possible à partir des nitriles-esters du type :



lesquels par saponification conduisent aux nitriles-acides puis par réduction ménagée aux amino-acides cherchés et enfin par réduction de l'acide aux amino-alcools.

Toutefois, compte tenu des difficultés d'obtention des esters bromés à condensation en carbone élevée, l'utilisation des dihalogéno-alcanes nous a semblé préférable.

Tous ces composés se caractérisent par la présence simultanée de deux fonctions importantes dont les propriétés spécifiques apparaîtront plus ou moins modifiées, selon la longueur de la chaîne carbonée, c'est-à-dire la valeur de n , et de la nature du substituant R .

C'est ainsi que l'on obtiendra facilement à partir des acides-alcools, les lactones correspondantes lorsque $n = 2$ ou 3 . Par contre la lactonisation, comme on pouvait s'y attendre, s'avère beaucoup plus difficile pour $n > 3$.

Il en est de même pour les amino-acides qui donnent des lactames dans des conditions tout à fait comparables, la présence des groupements C_6H_5 et R facilitant également la cyclisation.

Certains amino-acides et leurs dérivés cycliques, en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques bien connues, avaient déjà fait l'objet de très intéressants travaux. Toutefois aucune étude chimique systématique de composés analogues disubstitués n'a été, à notre connaissance, réalisée, à ce jour. Or ces composés, du fait de leurs groupements fonctionnels très réactifs et "antagonistes" devaient constituer des matériaux de choix et c'est bien ce que l'expérience a confirmé.

Nous avons également procédé à la mesure des constantes d'ionisation de ces amino-acides et à leur interprétation.

L'ensemble de notre travail sera ainsi divisé en quatre parties:

PREMIERE PARTIE

Synthèse et étude des acides-alcools.

1. Synthèse de butanols-4, oïques disubstitués en -2,2 et des butyrolactones correspondantes.
2. Synthèse d'acides ω -alcools α -phénylés α -substitués.

DEUXIEME PARTIE

Synthèse des amino-alcools et de leurs dérivés.

TROISIEME PARTIE

Oxydation des amino-alcools et obtention des amino-acides.

QUATRIEME PARTIE

Ionisation des amino-acides, détermination de leurs constantes d'acidité. Interprétation.

Note sur les techniques spectrographiques

Les spectres RMN ont été enregistrés à 100 MHz avec un spectrographe JEOLCO MH 100. Les résultats sont donnés en 10^{-6} (ppm) par rapport au tétraméthylsilane, les composés étant en solution dans CDCl_3 ou le DMSO. La multiplicité des signaux est indiquée de la façon suivante : s singulet ; d doublet ; t triplet ; m multiplet.

Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectrographe PERKIN ELMER 157 G. Les résultats sont donnés en cm^{-1} . Les composés sont en suspension solide dans le nujol sauf indications contraires.

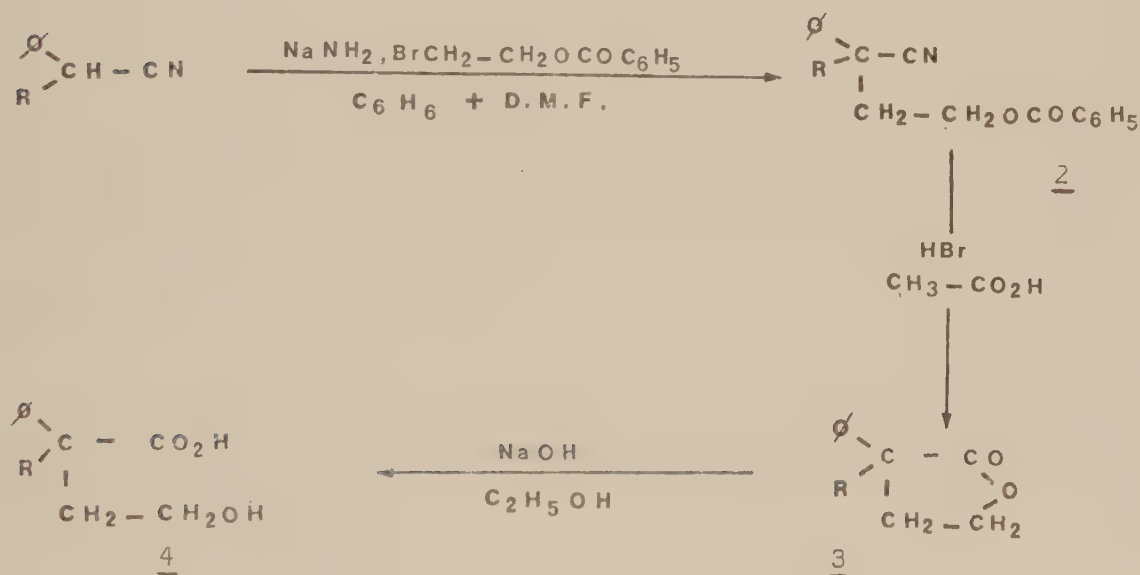
PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET ETUDE DES ACIDES-ALCOOLS.

CHAPITRE PREMIER

*Synthèse de butanols-4 oïques
disubstitués en 2,2 et des
butyrolactones correspondantes (5)(6).*

Les divers essais relatifs à la préparation des butanols-4 oïques disubstitués en 2,2 de formule 4 nous ont fait préférer le benzoate de bromoéthyle au bromoéthanol dans la première étape de cette synthèse, schématisée ci-après :

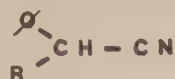


$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5 ; n\text{-C}_3\text{H}_7 ; n\text{-C}_4\text{H}_9 ; \text{C}_6\text{H}_5 ; \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2 ; \text{C}_6\text{H}_{11}.$

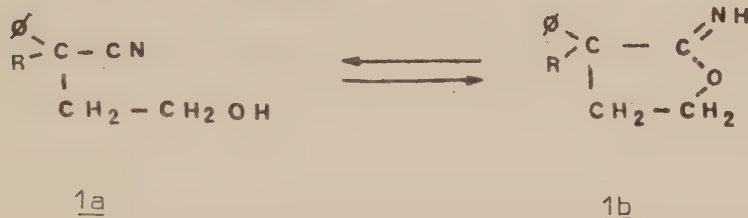
les substituants R ayant été choisis en fonction :

- soit de leur effet stérique,
- soit de leur effet inducteur, électro-donneur ou électro-attracteur,
- soit des deux effets réunis.

En effet, la condensation du bromoéthanol $\text{BrCH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ sur les carbanions des phényl-acétonitriles



au sein du benzène, ne donne le nitrile-alcool attendu [en fait un mélange des deux formes tautomères 1a et 1b (7 à 10)],



qu'avec de faibles rendements de l'ordre de 15 %. Dans les différents essais réalisés, la majeure partie du phényl-acétonitrile se retrouve en fin de réaction.

Toutefois ces rendements, qui n'ont cependant pas dépassé 21 % dans le meilleur des cas, ont été sensiblement améliorés en utilisant comme solvant le mélange benzène-diméthylformamide dont le caractère plus polaire facilite la formation du carbanion, la solvation du cation et l'ionisation du bromo-éthanol.

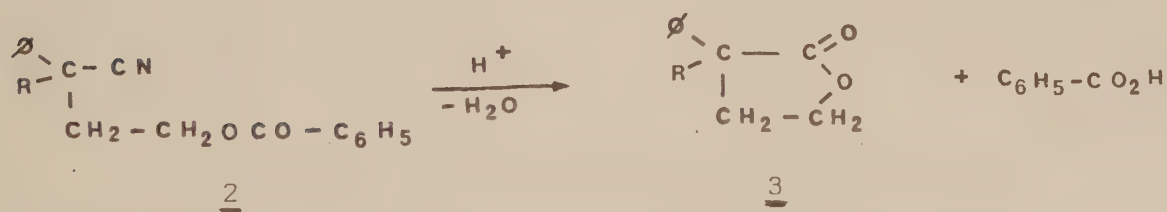
L'hydrogène de la fonction alcool, rendu plus mobile par la présence de Br en α , se fixe sur le carbanion pour régénérer l'acétonitrile de départ. Le rendement de la réaction principale se trouve ainsi ramené à 15 %.

Afin d'améliorer le rendement, nous avons jugé opportun de "bloquer" la fonction alcool par estérification. C'est pourquoi la condensation a été réalisée, dans un second temps, non avec le bromoéthanol, mais avec le benzoate de bromoéthyle $\text{BrCH}_2\text{-CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5^*$. La préparation du carbanion est effectuée dans le benzène et l'addition de diméthylformamide faite aussitôt après l'introduction du réactif a permis d'accéder aux nitriles benzoates avec des rendements s'échelonnant de 35 à 50 % selon la nature du radical R.

Ces nitriles benzoates, cristallisés lorsque le radical R est C_6H_5 ou $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ se présentent sous forme d'huiles très visqueuses pour R aliphatique = C_2H_5 , nC_3H_7 , nC_4H_9 ou cyclanique C_6H_{11} .

Leur structure a été confirmée par spectrométrie I.R.

L'hydrolyse, par un mélange acide acétique - acide bromhydrique, transforme directement ces nitriles benzoates en butyrolactones. L'hydrolyse de la fonction ester conduit au nitrile-alcool dont la forme imino-furannique 1b se transforme aisément en lactone en milieu acide (10).



Ces lactones se présentent sous forme cristallisée pour R = C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, C_6H_{11} . Les termes correspondant à un radical R aliphatique sont des huiles distillables.

* Le benzoate a été préféré à l'acétate pour des raisons expérimentales.

Le cycle lactonique, confirmé par spectrométrie Infra-Rouge ($\nu_{C=O}$ entre 1765 et 1775 cm^{-1} selon les substituants) est stable en milieu acide. Une saponification alcaline transforme l'olide en sel de sodium ou de potassium de l'acide-alcool correspondant. Celui-ci est libéré par addition de la quantité calculée d'acide minéral.

La stabilité de la forme acide-alcool varie selon la nature du substituant R

- R : C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, C_6H_{11} .

La lactonisation n'intervient qu'au chauffage ou en milieu acide.

- R : C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 .

Les acides-alcools possédant un substituant aliphatique donnent en quelques semaines un mélange où la lactone prédomine.

En présence d'acide sulfurique, quelques heures suffisent pour que s'établisse l'équilibre



De nombreux auteurs (11 à 14) ont mis en évidence cette facilité de cyclisation des composés bifonctionnels substitués : l'accumulation de substituants le long de la chaîne carbonée stabilisant la forme cyclique.

Si les différences de réactivité de ces composés selon la nature du radical R peuvent s'expliquer par les effets électroniques des substituants, il semble ici que les effets stériques doivent jouer un rôle prépondérant, compte tenu du fait que l'approche du groupement fonctionnel antagoniste se trouve contrariée.

PARTIE EXPERIMENTALE

A. Matières premières

Les matières premières utilisées dans ce travail sont :

- d'une part les nitriles phénylacétiques substitués



$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5 ; n\text{-C}_3\text{H}_7 ; n\text{-C}_4\text{H}_9 ; \text{C}_6\text{H}_5 ; \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2 ; \text{C}_6\text{H}_{11}.$

- d'autre part le bromoéthanol et son ester benzoïque.

Le diphénylacétonitrile et le bromoéthanol sont des produits commerciaux. Les autres phénylacétonitriles substitués ont tous été préparés par la méthode de BODROUX et TABOURY (15), reprise par HALLER et BAUER (16). Quant à l'ester benzoïque du bromoéthanol, nous en indiquons ci-dessous le mode d'obtention, calqué sur celui préconisé par AUWERS et BERGS (17).

Préparation du benzoate de bromoéthyle

125 g de bromoéthanol (1 mole) sont chauffés à reflux avec 145 g de chlorure de benzoyle (1,03 mole) pendant 30 à 40 mn. Le mélange réactionnel est alors versé dans l'eau froide. Après décantation et épuisement à l'éther, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant éliminé. La distillation sous pression réduite fournit 212 g de benzoate de bromoéthyle soit un rendement de près de 93 % par rapport au bromoéthanol.

$$Eb_{15} = 147^{\circ} - 150^{\circ}$$

B. Préparation des hydroxy-4 butane nitriles 1

Dans un ballon de 1 litre, surmonté d'un réfrigérant ascendant, muni d'une soupape à mercure, on introduit :

- 150 ml de benzène,
- 4 g d'amidure de sodium finement pulvérisé,
- 0,1 mole de phénylacétonitrile substitué.

On chauffe à reflux jusqu'à fin de dégagement de NH_3 soit une heure et demie environ. Après avoir laissé tiédir, on ajoute au contenu du ballon :

- 14 g de bromoéthanol,
- 10 ml de diméthylformamide.

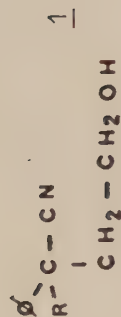
L'ébullition est ensuite maintenue pendant 3 heures.

Après reprise par l'eau du produit de la réaction, suivie de décantation, la couche aqueuse est épuisée à l'éther. La phase organique lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre, est distillée sous pression réduite après élimination des solvants. Le nitrile alcool est recueilli après séparation du phénylacétonitrile n'ayant pas réagi.

Le tableau I donne les constantes des nitriles-alcools.

TABLEAU I

Hydroxy-4 butane nitriles



R	Eb (°C/mm Hg)	Rdt %	Formules	C %		H %		N %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
C ₆ H ₅	188-192/2 mm	21	C ₁₆ H ₁₅ NO	80,98	80,97	6,37	6,65	5,90	5,75
C ₆ H ₅ CH ₂	175/1 mm	19	C ₁₇ H ₁₇ NO	81,24	79,98	6,82	6,71	5,57	5,40
C ₂ H ₅	132-134/2 mm	20	C ₁₂ H ₁₅ NO	76,16	75,89	7,99	7,83	7,40	7,11
nC ₃ H ₇	145-150/2 mm	17	C ₁₃ H ₁₇ NO	76,81	76,70	8,43	8,34	6,89	6,53
nC ₄ H ₉	176-180/2 mm	18	C ₁₄ H ₁₉ NO	77,38	77,21	8,81	8,59	6,44	6,22
C ₆ H ₁₁	165-170/2 mm	16	C ₁₆ H ₂₁ NO	78,97	78,56	8,70	8,51	5,76	5,43

C. Préparation des nitriles benzoates 2

On introduit dans un ballon de 500 ml, équipé comme pour la préparation du nitrile-alcool :

- 150 ml de benzène,
- 4 g d'amidure de sodium finement broyé,
- 0,1 mole de phénylacétonitrile.

Au milieu réactionnel refroidi, on ajoute successivement à l'aide d'une ampoule à robinet :

- 25 g de benzoate de bromoéthyle par fractions successives,
- 10 cm³ de diméthylformamide fraîchement distillé.

On chauffe à l'ébullition pendant 5 heures.

Le contenu du ballon est repris par l'eau, puis épuisé plusieurs fois à l'éther. Les parties étherée et benzénique lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre sont distillées après élimination du solvant.

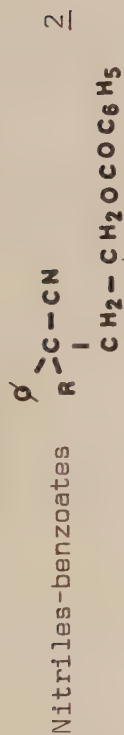
Le tableau II rassemble les données concernant les nitriles benzoates : constantes physiques, rendement par rapport au phénylacétonitrile substitué de départ, analyses élémentaires, et fréquences I.R. des groupes $C\equiv N$ et $C=O$.

Les nitriles benzoates correspondant à $R = C_6H_5$ et $R = C_6H_5CH_2$ (seuls composés obtenus à se présenter sous forme solide) ont été recristallisés dans un mélange hydroalcoolique à 60 %. Leur spectre I.R., réalisé sur le liquide pur ou sur une suspension du solide dans le nujol, montre une bande nitrile entre 2218 et 2232 cm⁻¹, selon les substituants et une bande $C=O$ à 1720 cm⁻¹.

D. Préparation des γ -butyrolactones 3

Le nitrile, précédemment obtenu, dissous dans le minimum d'acide acétique glacial et additionné de deux fois son poids d'acide bromhydrique à 66 %, est chauffé à reflux pendant 4 à 5 heures.

TABLEAU II



R	Eb (°C/mm Hg)	Rdt %	F (°C)	²⁰ n _D	Formules	C %		H %		N %		$\nu_{\text{C=O}}$ cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ cm ⁻¹
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
C ₆ H ₅	258-260	35	66-68		C ₂₃ H ₁₉ NO ₂	80,92	80,46	5,61	5,78	4,10	3,98	1720	2232
C ₆ H ₅ CH ₂	258-260	47	78-79		C ₂₄ H ₂₁ NO ₂	81,10	81,40	5,96	5,85	3,94	4,06	1718	2232
C ₆ H ₁₁	252-254	35		1,559	C ₂₃ H ₂₅ NO ₂	79,51	79,99	7,25	7,26	4,03	4,23	1720	2230
C ₂ H ₅	206-208	38		1,557	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	77,79	78,15	6,53	6,30	4,77	4,47	1720	2230
nC ₃ H ₇	214-216	34		1,546	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	78,15	78,09	6,88	6,83	4,56	4,06	1720	2230
nC ₄ H ₉	220-222	40		1,5445	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂	78,47	78,25	7,21	6,87	4,36	4,48	1720	2230

On adapte alors sur le ballon un réfrigérant descendant et on élimine sous vide la majeure partie des acides HBr et $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Le mélange réactionnel, repris par l'eau est épuisé à l'éther et la phase éthérée lavée avec une solution de carbonate de sodium à 10 % jusqu'à élimination totale de l'acide benzoïque formé au cours de l'hydrolyse. Après deux lavages à l'eau, la solution éthérée est séchée et le solvant distillé.

Dans le cas où $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, nC_3H_7 , nC_4H_9 , la lactone se présente sous forme d'huile que l'on distille.

Lorsque $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, C_6H_{11} la lactone ~~se~~^{se} prend en masse et est recristallisée dans un mélange hydroalcoolique.

Le spectre RMN de la diphenylbutyrolactone 3 ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) présente deux triplets correspondant chacun à deux H à 2,8 ppm et 4,1 ppm ($\text{J} = 6 \text{ Hz}$) et un multiplet correspondant aux deux groupements phényle à 7,2 ppm.

Les indications concernant ces composés sont rassemblées dans le tableau III p. 19.

E. Acides hydroxy-4 butanoïques 4

La lactone (4 à 5 g), en solution alcoolique (40 à 50 cm^3) est chauffée, durant une demi-heure à l'ébullition, avec son poids de pastilles de soude préalablement dissoutes dans 5 à 6 cm^3 d'eau. Généralement le sel de sodium formé précipite et prend en masse. Ce sel, lavé avec de l'éther, est dissous dans l'eau et la solution aqueuse acidifiée par la quantité d'acide chlorhydrique à 20 %, juste nécessaire pour obtenir la précipitation totale de l'acide-alcool. Celui-ci est immédiatement filtré, lavé plusieurs fois à l'eau et essoré. Il est recristallisé dans une solution hydroalcoolique à 60 % d'éthanol puis, une seconde fois, dans un mélange éther-éther de pétrole. La masse molaire est déterminée par acidimétrie. Le point de fusion des acides-alcools est difficile à déterminer avec précision, car ceux-ci se lactonisent au chauffage. Le tableau IV donne pour les acides-alcools ainsi préparés les constantes observées et les analyses.

TABLEAU III



R	Eb (°C/1mm Hg)	F (°C)	n_D^{20}	Formules	C %		H %		O %		$\nu_{\text{C=O}}$ cm ⁻¹
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
C ₆ H ₅ (2)		78-79		C ₁₆ H ₁₄ O ₂	80,65	80,58	5,92	6,21	13,43	13,26	1765
C ₆ H ₅ CH ₂		76		C ₁₇ H ₁₆ O ₂	80,92	80,45	6,39	6,62	12,68	13,20	1765
C ₆ H ₁₁		66-67		C ₁₆ H ₂₀ O ₂	78,65	78,27	8,25	8,02			1765
C ₂ H ₅ (6)	145-147		1,527	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	75,76	75,79	7,42	7,57			1765
nC ₃ H ₇	153-154		1,520	C ₁₃ H ₁₆ O ₂	76,44	76,61	7,89	7,92			1768
nC ₄ H ₉ (6)	156-158		1,513	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	77,03	77,48	8,31	8,68			1768

TABLEAU IV



R	F(°C) inst	Formule	M par acidimétrie		C %		H %	
			Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
C_6H_5 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ C_6H_{11} (cyclohexyle) **	179-180 *	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$	270,3	270,0	75,53	75,48	6,71	6,71
	168-170	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$	262,3	260,0	73,25	73,80	8,45	8,22
	176	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$	208,2	211,2				
	126-128 ***	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$	222,2	221,0	70,25	70,47	8,16	8,30
C_2H_5	162-164	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$	236,3	237,2	71,16	70,95	8,53	8,19
nC_3H_7	160-162	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$						
nC_4H_9								

* préparé par F. SALMON-LEGAGNEUR (2)

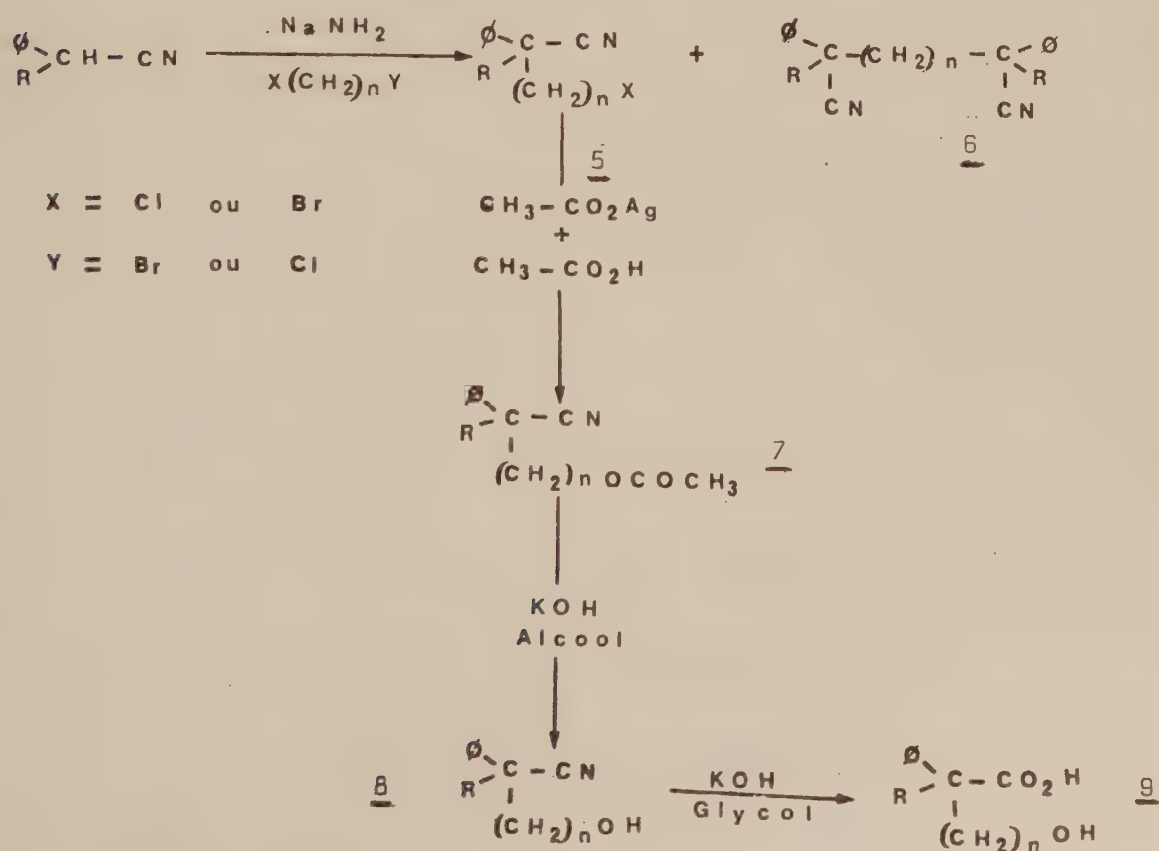
** 0 % Calc. 18,30 ; Tr. 18,31.

*** Le terme R = C_2H_5 présentant une très grande tendance à la lactonisation n'a pu être analysé.

CHAPITRE II

Synthèse d'acides ω -alcools α -phénylés α -substitués (18).

La voie choisie pour obtenir les acides-alcools 9 des séries pentanoïque, hexanoïque, heptanoïque, octanoïque correspond au schéma directeur ci-dessous dont nous examinerons successivement les différentes étapes.



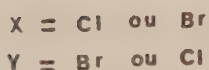
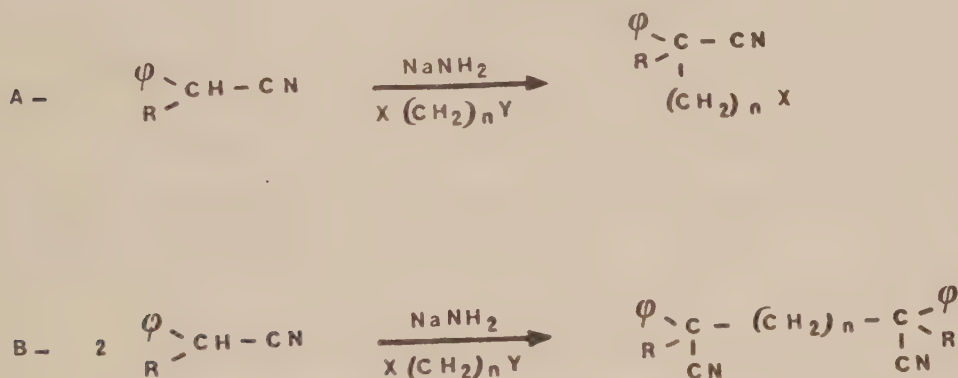
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2, \text{C}_2\text{H}_5.$

$n = 3, 4, 5, 6.$

A. PREPARATION DES NITRILES HALOGENES.

La condensation des dihalogénoalcane sur les carbanions des phénylacétonitriles substitués avait déjà été utilisée par D.J. DUPRE et Coll. (19) puis par S.S. KULP et Coll. (20)(21)(22) comme première étape de la synthèse des cyclopentanones et cyclohexanones disubstituées. D'autre part, J. DECOMBE et G. DUBOIS (22) ont décrit l'obtention des $\alpha\alpha$, $\alpha'\alpha'$ -tétraphényl octane et nonane dinitriles tandis que F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU (24) isolaient les $\alpha\alpha$, $\alpha'\alpha'$ -tétraphényl heptane, décane et tétradécane dinitriles par le même procédé.

En effet cette condensation, en milieu benzénique, conduit toujours à un mélange de deux produits, selon les réactions A et B



La proportion relative de ces deux produits varie avec :

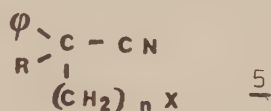
- a) la nature des produits de départ :
 - . dihalogéno-alcane,
 - . phényl acétonitrile substitué,

b) les conditions expérimentales :

- . solvant,
- . température de réaction,
- . proportions respectives de dihalogénoalcane et de phényl acétonitrile substitué.

Influence de la nature du dihalogénoalcane.

L'emploi d'un dihalogénoalcane possédant deux atomes d'halogène différents permet d'obtenir presque exclusivement le nitrile halogéné :



En effet, seul l'halogène le plus réactif agit.

Avec un dihalogénoalcane symétrique les deux réactions s'effectuent toujours simultanément.

L'emploi d'un dihalogénoalcane dissymétrique n'a été possible que pour $n = 3$, les homologues supérieurs du bromo-1 chloro-3 propane étant d'accès difficile. En effet, la transformation des dichloroalcanes supérieurs en bromochloroalcanes met en jeu une semi-réaction sur un composé symétrique et s'effectue donc avec un mauvais rendement.

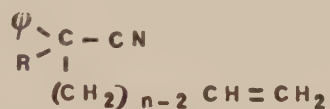
De plus, la proportion de nitrile halogéné par rapport au dinitrile varie également avec la longueur de la chaîne carbonée séparant les deux atomes d'halogène.

L'étude des rendements (tableau V) obtenus à partir d'un même phényl acétonitrile substitué, condensé sur divers dibromoalcanes dans les mêmes conditions opératoires, montre que la proportion de dinitrile par rapport au nitrile halogéné est pratiquement nulle pour $n = 2$, puis augmente jusqu'à $n = 5$ et diminue pour $n = 6$.

En effet, pour $n = 2$, l'encombrement stérique autour de l'atome d'halogène du nitrile halogéné empêche l'approche d'un second carbanion et limite ainsi la réaction au premier stade. Cette absence de réactivité est également observée quelque soit le réactif utilisé pour passer à la fonction alcool.

Lorsque la longueur de la chaîne carbonée augmente, l'atome d'halogène se trouve peu à peu dégagé de la sphère d'action des substituants. La seconde réaction peut donc avoir lieu.

Toutefois, à partir de $n = 4$, apparaît une nouvelle réaction d'élimination qui concurrence cette seconde condensation et on constate en effet la formation d'un nitrile éthylénique de formule :



La proportion de ce dernier, faible pour $n = 4$, augmente progressivement avec la longueur de la chaîne carbonée. Son importance se fait surtout sentir à partir de $n = 6$.

Ce fait peut s'expliquer comme précédemment. Les chaînons intervenant dans le mécanisme de l'élimination en milieu alcalin se trouvent hors de la zone des substituants et l'attaque de l'agent nucléophile s'effectue selon le processus classique.

Ce nitrile éthylénique, difficile à isoler à l'état pur, a été mis en évidence dans la portion du distillat recueillie juste avant le nitrile halogéné, qu'il entraîne partiellement par spectroscopie IR et RMN.

Influence du substituant R

Cette influence, surtout marquée pour $n = 3$ a été également constatée par S. KULP et Coll. (21). La proportion de nitrile halogéné croît lorsque R varie de C_2H_5 à $C_6H_5CH_2$ et C_6H_5 . L'encombrement du radical R protège l'halogène, rendant plus difficile la condensation d'un deuxième carbanion.

Influence des conditions expérimentales.

En agissant sur le solvant, la température et les concentrations, il est possible d'orienter, dans certaines limites, la réaction

- soit vers la production de nitrile halogéné 5
sans cependant éliminer celle de dinitrile,
- soit vers la production du dinitrile 6

Influence du solvant

L'utilisation d'un solvant polaire favorise la double condensation. Ainsi l'addition de diméthylformamide permet d'obtenir le dinitrile avec des rendements de 70 %. La semi-condensation s'effectue au sein du benzène ou du dioxanne. Ce dernier facilite la solubilisation du carbanion et permet d'opérer sur des quantités plus importantes, sans diminution notable du rendement malgré sa polarité supérieure à celle du benzène.

Influence de la température

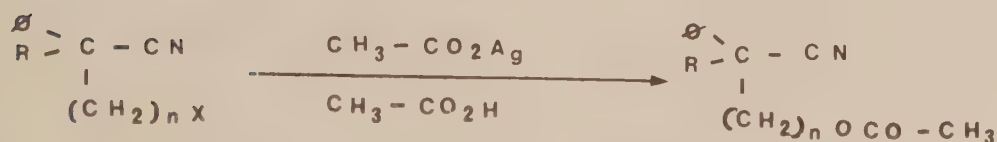
La température du milieu réactionnel, au moment de la condensation, joue également un rôle primordial. S. KULP et Coll. (21) ont montré qu'à partir des dialkyl acétonitriles, il fallait opérer à - 70°C pour obtenir la semi-condensation. Avec les phényl acétonitriles substitués par un radical aliphatique ou aromatique, la première condensation a lieu à 0°. Si la température du milieu réactionnel est supérieure à 0° au moment de l'addition du dihalogénoalcane, les deux atomes d'halogène entrent en compétition.

Influence des proportions respectives de dihalogénoalcane et de phénylacétonitrile substitué.

Pour obtenir le dinitrile, le carbanion devra toujours se trouver en excès par rapport au dihalogénoalcane. Celui-ci sera donc introduit goutte à goutte. Au contraire, pour se limiter à la semi-réaction, il faudra que le dérivé halogéné soit toujours en grand excès par rapport au phényl acétonitrile sodé. Le réactif, en quantité largement excédentaire, sera introduit en une seule fois. Le carbanion n'étant que partiellement soluble on ne peut envisager son addition au dihalogénoalcane.

B. PREPARATION DES ACIDES-ALCOOLS

1. Action de l'acétate d'argent en milieu acide acétique sur les nitriles halogènes.



Le passage d'un dérivé halogéné RX à la fonction alcool R-OH peut s'effectuer :

- soit par hydrolyse directe en milieu alcalin,
- soit par l'intermédiaire d'une fonction ester.

La déshydrohalogénéation, en milieu alcalin, des nitriles halogénés déjà observée lors de leur synthèse, laissait prévoir une compétition entre les réactions :

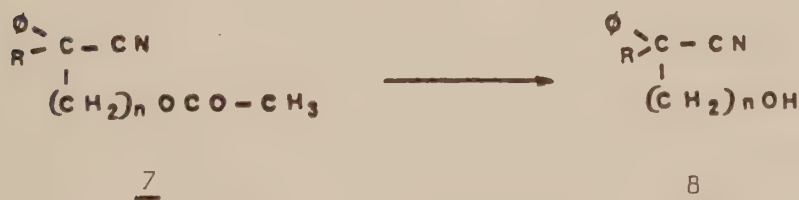
- de substitution conduisant aux nitriles alcools,
- d'élimination donnant les nitriles éthyléniques.

De ce fait, les essais d'hydrolyse, réalisés à divers pH variant de 14 à 9 ont confirmé la nette prépondérance de la déshydrohalogénéation par rapport à l'hydrolyse. Dans toutes ces expériences, le produit obtenu est un mélange de nitrile de départ et de nitrile éthylénique.

Nous avons donc envisagé, l'accès direct à la fonction alcool n'étant pas aisé, le passage par la fonction acétate dont l'hydrolyse ultérieure fournirait l'alcool.

La substitution du Cl^- par CH_3CO_2^- a été réalisée par l'acétate d'argent en milieu acide acétique selon les méthodes déjà utilisées par B.H. WALKER (26) et H.H. HEYMANN et L.F. FIESER (27). Cette réaction fournit le nitrile acétate avec des rendements de l'ordre de 80 %. Le caractère acide du solvant empêchant la réaction d'élimination qui conduirait à la formation d'oléfine.

2. Saponification des nitriles-acétates.



Protégé par les deux substituants C_6H_5 et R situés en α , le nitrile n'est pas affecté par une saponification ménagée en milieu hydro-alcoolique, ce qui permet de libérer la fonction alcool de son ester.

Ces nitriles alcools se présentent généralement sous forme d'huiles épaisses à point d'ébullition élevé. Leur spectre infra-rouge, réalisé entre pastilles de KBr, montre une bande OH intense et large vers 3400 cm^{-1} , une bande nitrile entre 2230 et 2232 cm^{-1} .

3. Hydrolyse des nitriles alcools en acides alcools



Que ce soit en milieu acide ou en milieu basique, l'hydrolyse du nitrile encombré est extrêmement lente et exige des conditions énergiques. Lorsque l'hydrolyse directe est difficile, le passage intermédiaire par la fonction amide, suivi d'une diazotation de celle-ci offre parfois une voie avantageuse pour accéder à l'acide. Mais dans le cas des nitriles α -phénylés α -substitués la méthode de transformation des nitriles en amide selon RADZIEWSKY (25) ne donne que de mauvais rendements. D'autre part, la présence de la fonction alcool exclut tout traitement prolongé en milieu acide concentré. Nous avons donc effectué une hydrolyse alcaline des nitriles-alcools par la potasse glycolique pendant une centaine d'heures. On obtient ainsi les acides-alcools avec des rendements de l'ordre de 80 à 90 %.

Ces acides alcools sont en général stables. Leur spectre IR présente une bande OH entre 3380 et 3428 cm^{-1} et une bande carbonyle entre 1690 et 1705 cm^{-1} . Les fréquences plus basses notées pour les acides alcools pentanœiques montrent une chélation entre le C=O et le OH de la fonction alcool, due à la proximité des deux fonctions, qui se manifeste d'ailleurs par cyclisation des acides-alcools par chauffage en milieu acide. En effet, par traitement par une solution diluée d'acide sulfurique, les acides pentanœiques conduisent aux lactones correspondantes caractérisées par leur spectre IR qui présente une bande C=O entre 1730 et 1738 cm^{-1} caractéristique d'un cycle lactonique à 6 chaînons. Par contre, tout essai de cyclisation des acides hexanœiques et a fortiori des homologues supérieurs est resté sans résultat.

PARTIE EXPERIMENTALE

A. NITRILES HALOGENES 5.

Deux techniques expérimentales ont été utilisées, en fonction du solvant employé.

1. Préparation dans le benzène.

0,1 mole de phényl acétonitrile substitué est sodé par 0,1 mole d'amidure de sodium, au sein de 200 ml de benzène, dans un ballon de 1 litre équipé d'un réfrigérant ascendant muni d'une soupape à mercure et d'une ampoule à brome. Lorsque le dégagement de NH_3 est terminé, (soit deux heures environ) le ballon est refroidi dans un mélange réfrigérant à -10°C . L'équilibre de température atteint, on introduit 0,15 mole de dihalogénoalcane en une seule fois. La température du bain réfrigérant s'élève graduellement et la réaction commence lorsque la température du mélange réactionnel atteint 0°C . Le contenu du ballon est abandonné à température ambiante 3 à 4 heures, puis porté à 40° pendant une demi-heure.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris par l'eau et décanté. La couche aqueuse est épuisée à l'éther et les phases organiques réunies, après lavage à l'eau, sont séchées sur Na_2SO_4 . Les solvants éliminés, l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite.

2. Préparation dans le dioxanne

L'appareillage est le même que celui utilisé précédemment. La sodation se fait en 5 heures par chauffage à ébullition de 0,5 mole de phényl acétonitrile substitué dissous dans 250 ml de dioxanne sec, avec 0,5 mole d'amidure de sodium finement broyé.

Au bout de ce temps, le ballon est immergé dans un bain réfrigérant à -10°C et on y ajoute en une seule fois un mélange de 100 ml de dioxanne sec et de 0,8 mole de dihalogénoalcane. La réaction est très exothermique. Après un repos de deux heures, le milieu réactionnel est porté à ébullition pendant 5 heures.

Le contenu du ballon, refroidi, est filtré pour éliminer l'halogénure de sodium formé. Celui-ci est dissous dans l'eau et la solution est épuisée au benzène. Les deux portions organiques sont rassemblées, séchées et le solvant éliminé. Le résidu huileux est alors distillé sous pression réduite.

3. Résultats

Nous donnons ci-dessous un exemple de fractionnement du produit de la réaction de 0,1 mole (19,2 g) de diphényl-acétonitrile sur 0,15 mole (19,0 g) de dichlorobutane :

- dichlorobutane, $\text{Eb}_1 = 88-91^\circ$; $n_D^{18} = 1,455$; 5 g
- diphénylacétonitrile, $\text{Eb}_1 = 132-136^\circ$; 0,6 g, soit 3,1 %
- diphényl-2,2 hexène nitrile, $\text{Eb}_1 = 150-160^\circ$; 0,5 g, soit 2,4 %

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}$: Calculé % C 87,41 H 6,93 N 5,66

Trouvé % 87,09 6,75 5,40

IR $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2230. \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1640 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. 1,95-2,54 ppm m 4H $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
4,69-5,05 ppm m 2H $=\text{CH}_2$
5,42-5,88 ppm m 1H $-\text{CH}=\text{}$

- Chloro-6 diphényl-2,2 hexane nitrile, $\text{Eb}_1 = 186-187^\circ$;
1,7 g, soit 60 %
- Tetraphényl-2,2,7,7 octane dinitrile-1,8; 7,5 g, soit 30 %.

Ce dernier, extrêmement visqueux, distille à des températures toujours supérieures à 200°C sous 1 mm. Aussi a-t-on avantage, à la fin de la distillation du nitrile halogéné, à verser le contenu du ballon à distiller dans de l'alcool absolu. Le dinitrile y cristallise, souvent souillé de diamide. Il peut être recristallisé dans l'acétone ou un mélange alcool-acétone.

Les caractéristiques des nitriles halogénés que nous avons ainsi préparés sont indiquées dans le tableau VI. Les rendements respectifs en nitrile halogéné 5 et en dinitrile 6 figurent dans le tableau V p. 33.

B. ACIDES-ALCOOLS

1. Préparation des nitriles-acétates 7

Au nitrile halogéné (0,025 mole) dissous dans 200 cm^3 d'acide acétique on ajoute 0,030 mole d'acétate d'argent. Le mélange est chauffé à reflux pendant une centaine d'heures. Après élimination du précipité, l'acide acétique est éliminé sous vide et le nitrile acétate distillé sous pression réduite.

Le tableau VII résume les constantes des divers nitriles acétates obtenus.

2. Nitriles-alcools 8

10 g de nitrile acétate dissous dans 100 cm³ d'alcool sont additionnés de 7 g de soude en pastilles, dissoutes dans 40 cm³ d'eau. Après une heure d'ébullition, la majeure partie de l'alcool est évaporée sous vide avant de reprendre par de l'eau le contenu du ballon. Après décantation, la phase aqueuse est épuisée à l'éther. Les extraits organiques, lavés à l'eau, sont séchés sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous pression réduite.

Les constantes des nitriles-alcools sont rassemblées dans le tableau VIII page 36.

3. Acides-alcools 9

5 g de nitrile-alcool dans 50 cm³ de glycol sont additionnés de 7 g de potasse en pastilles dissoutes dans 20 cm³ d'eau. Le mélange est porté à ébullition jusqu'à cessation de dégagement d'ammoniac, ce qui demande une centaine d'heures. Après reprise par l'eau, le mélange est filtré pour éliminer la majeure partie de la silice qui se forme par attaque du verre en milieu alcalin. L'acide-alcool est ensuite libéré par acidification à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique à 20 %. Après filtration, lavage à l'alcool, les acides-alcools sont recristallisés dans un mélange hydroalcoolique. Le rendement est pratiquement quantitatif.

Dans le tableau IX figurent les points de fusion et les analyses de ces acides-alcools ainsi que les données spectroscopiques.

TABEAU V

Rendements respectifs en nitriles halogénés 5 et en dinitriles 6.

n	R	X	Y	Rdt en % en <u>5</u>	Rdt en % en <u>6</u>
2	C ₆ H ₅	Cl	Cl	83	0
3	C ₆ H ₅	Cl	Br	79	0
3	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	Br	64	18
3	C ₂ H ₅	Cl	Br	56	30
4	C ₆ H ₅	Cl	Cl	60	35
4	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	Cl	40	43
4	C ₂ H ₅	Cl	Cl	44	41
5	C ₆ H ₅	Br	Br	48	45
5	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	Cl	45	37
5	C ₂ H ₅	Cl	Cl	48	33
6	C ₆ H ₅	Br	Br	41	33
6	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	Br	45	27
6	C ₂ H ₅	Br	Br	39	29
10	C ₆ H ₅	Br	Br	instable	10

TABLEAU VI

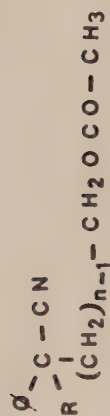
α -C-C-N
 $\text{R} \quad \text{I}$
 Nitrides halogénés 5
 $(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CH}_2\text{X}$

n	R	X	Eb (°C/1mmHg)	F (°C)	20° n _D	Formules	C %		H %		N %	
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
2	C ₆ H ₅	Cl	205-208/12	45		C ₁₆ H ₁₄ Cl	75,14	75,13	5,52	5,59	5,48	5,32
3	C ₆ H ₅	Cl	174	94		C ₁₇ H ₁₆ Cl	75,69	76,03	5,98	6,21	5,19	4,84
3	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	184-186	76		C ₁₈ H ₁₈ Cl	76,17	76,39	6,39	6,52	4,94	4,65
3	C ₂ H ₅	Cl	122		1,517	C ₁₃ H ₁₆ Cl	70,42	70,41	7,27	7,23	6,32	6,52
4	C ₆ H ₅	Cl	186-187	50		C ₁₈ H ₁₈ Cl	76,18	76,03	6,39	6,51	4,94	4,84
4	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	186-190		1,567	C ₁₉ H ₂₀ Cl	76,63	77,16	6,77	6,88	4,70	4,72
4	C ₂ H ₅	Cl	148-152		1,521	C ₁₄ H ₁₈ Cl	71,33	71,88	7,70	7,47	5,94	6,13
5	C ₆ H ₅ *	Br	205-210	52		C ₁₉ H ₂₀ Br	66,68	67,21	5,89	6,15	4,09	4,43
5	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	204-206		1,565	C ₂₀ H ₂₂ Cl	77,03	76,91	7,11	7,12	4,49	4,63
5	C ₂ H ₅	Cl	195		1,516	C ₁₅ H ₂₀ Cl	72,13	72,76	8,07	8,09	5,61	5,76
6	C ₆ H ₅	Br	197-200	38		C ₂₀ H ₂₂ Br	67,43	67,72	6,22	6,32	3,93	4,16
6	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	205		1,554	C ₂₁ H ₂₄ Br	68,11	68,54	6,53	6,62	3,78	4,09
6	C ₂ H ₅	Br	195-197		1,517	C ₁₆ H ₂₂ Br	62,34	62,16	7,19	6,97	4,55	4,62

* Ce composé avait déjà été signalé par différents auteurs (28)(29) comme intermédiaire en synthèse mais aucun d'entre eux ne l'avait isolé.

TABLEAU VII

Nitriles acétates 7



n	R	Eb (°C/mm Hg)	F (°C)	20° n _D	Rdt %	Formules	C %		H %		N %		ν _{C≡N} cm ⁻¹	ν _{C=O} cm ⁻¹
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
3	C ₆ H ₅	199-200/1	64		75	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	77,79	77,65	6,53	6,51	4,77	4,97	2238	1735
3	C ₆ H ₅ CH ₂	180/1		1,553	71	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	78,15	78,18	6,89	6,82	4,56	5,07	2235	1732
3	C ₂ H ₅	132-134/1		1,502	80	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	73,44	72,82	7,81	7,76	5,71	5,56	2230	1735
4	C ₆ H ₅	252-254/1	60		66	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	78,15	77,89	6,89	6,75	4,56	4,72	2230	1735
4	C ₆ H ₅ CH ₂	180-182/1	63		80	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂	78,47	78,89	7,21	7,02	4,36	4,76	2228	1735
4	C ₂ H ₅	170-174/1		1,507	70	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	74,10	73,86	8,16	8,10	5,40	6,08	2230	1735
5	C ₆ H ₅	180-185/1		1,548	83	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂	78,47	78,91	7,21	7,20	4,36	4,71	2228	1735
5	C ₆ H ₅ CH ₂	197/1		1,545	82	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂	78,77	78,46	7,51	7,58	4,18	4,55	2230	1735
5	C ₂ H ₅	195-197/1		1,499	81	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	74,69	74,81	8,48	8,68	5,12	5,37	2230	1736
6	C ₆ H ₅	212-214/1		1,544	78	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂	78,77	78,73	7,51	7,58	4,18	4,72	2230	1735
6	C ₆ H ₅ CH ₂	237-240/1		1,541	85	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂	79,05	78,93	7,79	7,67	4,01	4,20	2228	1735
6	C ₂ H ₅	174-176/1		1,498	75	C ₁₈ H ₂₅ NO ₂	75,22	75,82	8,77	8,93	4,87	5,11	2228	1735

* Le spectre IR est réalisé sur une suspension solide dans le nujol.

TABLEAU VIII

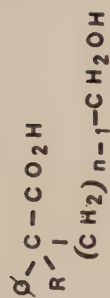


n	R	Eb(°C/mmHg)	F(°C)	n_D^{20}	Formules	C %		H %		N %		ν_{CH} cm ⁻¹	ν_{CEN} cm ⁻¹
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
3	C ₆ H ₅	224-226/1,5		1,572	C ₁₇ H ₁₇ NO	81,24	81,36	6,82	7,11	5,57	5,62	3440	2230
3	C ₆ H ₅ CH ₂	208-212/1	58	1,573	C ₁₈ H ₁₉ NO	81,47	81,33	7,22	7,47	5,28	5,40	3430	2232
3	C ₂ H ₅	164-166/1		1,528	C ₁₃ H ₁₇ NO	76,81	76,74	8,43	8,33	6,89	6,77	3350	2230
4	C ₆ H ₅	248-252/2	56		C ₁₈ H ₁₉ NO	81,47	82,21	7,22	7,26	5,28	5,41	3440	2230
4	C ₆ H ₅ CH ₂	185-187/1		1,569	C ₁₉ H ₂₁ NO	81,68	82,10	7,58	7,45	5,01	5,17	3350	2236
4	C ₂ H ₅	147-148/0,8		1,526	C ₁₄ H ₁₉ NO	77,38	77,11	8,81	8,71	6,45	7,01	3430	2228
5	C ₆ H ₅	178-180/1		1,566	C ₁₉ H ₂₁ NO	81,68	82,01	7,58	7,57	5,01	5,04	3350	2230
5	C ₆ H ₅ CH ₂	203-205/1		1,557	C ₂₀ H ₂₃ NO	81,87	82,26	7,90	8,21	4,78	4,66	3400	2236
5	C ₂ H ₅	185-187/1		1,515	C ₁₅ H ₂₁ NO	77,88	77,51	9,15	9,11	6,05	6,40	3380	2228
6	C ₆ H ₅	204-206/1		1,547	C ₂₀ H ₂₃ NO	81,87	82,06	7,90	7,96	4,78	5,08	3430	2232
6	C ₆ H ₅ CH ₂	228-230/1		1,552	C ₂₁ H ₂₅ NO	82,05	82,23	8,20	8,16	4,55	4,73	3350	2236
6	C ₂ H ₅	187-189/1		1,510	C ₁₆ H ₂₃ NO	78,32	78,13	9,45	9,14	5,71	6,06	3430	2230

* spectre IR réalisé sur film liquide entre pastilles de KBr.

TABLEAU IX

Acides-alcools 9



n	R	F(°C)	Formule	C %		H %		$\nu_{\text{C=O}}$ (nujol) cm ⁻¹	ν_{OH} cm ⁻¹
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
3	C ₆ H ₅	125	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	75,53	75,25	6,71	6,55	1690	3384
3	C ₆ H ₅ CH ₂	154	C ₁₈ H ₂₀ O ₃	76,03	75,55	7,09	7,14	1688	3390
3	C ₂ H ₅	119-120	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	70,24	70,25	8,16	7,53	1700	3405
4	C ₆ H ₅	108-109	C ₁₈ H ₂₀ O ₃	76,03	76,12	7,09	7,09	1705	3400
4	C ₆ H ₅ CH ₂	121-122	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	76,48	76,43	7,43	7,25	1690	3380
5	C ₆ H ₅	156	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	76,48	76,27	7,43	7,44	1705	3428
5	C ₆ H ₅ CH ₂	123	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	76,90	77,08	7,74	7,52	1690	3385
5	C ₂ H ₅	77	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	71,96	72,25	8,86	8,81	1698	3400
6	C ₆ H ₅	141-142	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	76,89	76,51	7,74	7,78	1703	3362
6	C ₆ H ₅ CH ₂	82	C ₂₁ H ₂₆ O ₃	77,27	77,33	8,03	7,85	1690	3385

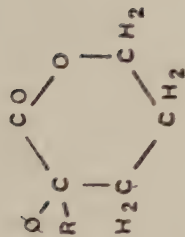
4. Valérolactones 10

4 g d'acide pentanol-oïque sont traités à l'ébullition pendant une heure par une solution d'acide sulfurique à 20 %. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau et séchage, la lactone est distillée sous pression réduite et recristallisée dans un mélange hydroalcoolique.

Les constantes physiques et spectroscopiques de ces lactones sont indiquées dans le tableau X p. 39.

TABLEAU X

Valérolactones 10



R	F(°C)	C %		H %		O %		ν C=O cm ⁻¹ suspension dans le nucl.
		Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
C ₆ H ₅	112*							1730
C ₆ H ₅ CH ₂	100	81,17	81,08	6,81	7,02	12,02	11,96	1738
C ₂ H ₅	37-39	76,44	76,18	7,89	7,82	15,67	15,84	1735

* identique à l'échantillon déjà préparé par F. SALMON-LEGAGNEUR (3).
(point de fusion du mélange non abaissé).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) F. SALMON-LEGAGNEUR
C.R. Acad. Sci., 1939, 208, 1057.
- (2) F. SALMON-LEGAGNEUR,
C.R. Acad. Sci., 1948, 227, 437.
- (3) F. SALMON-LEGAGNEUR, C. NEVEU et M. DERRIEN,
C.R. Acad. Sci., 1957, 245, 320.
- (4) J. ATTENBURROW, J. ELKS, B.A. HEMS et K.N. SPEYER,
J. Chem. Soc., 1949, p. 510.
- (5) F. SALMON-LEGAGNEUR et M. LE GALL,
C.R. Acad. Sci., 1964, 259, 2457.
- (6) F. SALMON-LEGAGNEUR et M. LE GALL,
Bull. Soc. Chim., 1966, p. 353.
- (7) E.M. SCHULTZ, C.M. ROBB et J.M. SPRAGUE,
J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 2454.
- (8) F.J. MARSHALL,
J. Org. Chem., 1958, 23, 503.
- (9) A.H. LUTZ et O. SCHNIDER,
Hoffmann-Laroche Co. U.S. 2.916.498, 8 dec. 1959,
ref. Chem. Abstr., 54, p. 5697 d.
- (10) H. des ABBAYES,
thèse, 1969, Rennes.
- (11) G.S. HAMMOND,
Steric effects in organic chemistry,
J. Wiley & Sons inc., New-York, 1956, p. 468.
- (12) E.L. ELIEL,
Steric effects in organic chemistry,
J. Wiley & Sons inc., New-York, 1956, p. 119.
- (13) N.L. ALLINGER et V. ZALKOW,
J. Org. Chem., 1960, 25, 701.
- (14) E.L. ELIEL,
Stereochemistry of carbon compounds,
Mc Graw, Hill Book Company Inc., 1962, p. 197.
- (15) F. BODROUX et M. TABOURY
Bull. Soc. Chim., 1910, 7, 666.
- (16) A. HALLER et E. BAUER,
C.R. Acad. Sci., 1912, 155, 1581.
- (17) AWERS et BERGS,
Ann. Chem., 1904, 332, 209.

- (18) F. SALMON-LEGAGNEUR et M. LE GALL,
C.R. Acad. Sci., 1965, 260, 3421.
- (19) D.J. DUPRE, J. ELKS, B.A. HEMS, K.N. SPEYER et R.M. EVANS,
J. Chem. Soc., 1949, p. 500.
- (20) S.S. KULP, V.B. FISH, N.R. EASTON,
J. Med. Chem., 1963, 65, 169.
- (21) S.S. KULP, V.B. FISH, N.R. EASTON,
Canad. J. Chem., 1965, 43, 2512.
- (22) S.S. KULP,
Canad. J. Chem., 1967, 45, 1981.
- (23) J. DECOMBE et G. DUBOIS,
C.R. Acad. Sci., 1962, 254, 4308.
- (24) F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU,
Bull. Soc. Chim., 1965, p. 2762.
- (25) V. RADZIZEWSKY,
Ber., 1885, 18, 355.
- (26) R.H. WALKER,
J. Org. Chem., 1950, 25, 1047.
- (27) H.H. HEYMANN et L.F. FIESER,
J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 5252.
- (28) L.C. CHENEY, W.B. WHEATLEY, M.E. SPEETER, W.M. BYRD, W.E. FITZGIBBON,
W.F. MINOR et S.B. BINKLEY,
J. Org. Chem., 1952, 17, 770.
- (29) F.F. BLICKE, A.J. ZAMBITO et R.E. STENDETH,
J. Org. Chem., 1960, 26, 1826.

DEUXIEME PARTIE

SYNTHESE DES AMINO-ALCOOLS ET DE LEURS DERIVES.

Par réduction, les nitriles-alcools précédemment décrits donnent les amino-alcools attendus :



8

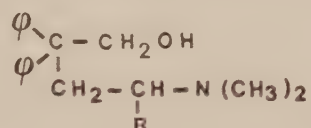
11

Les propriétés des fonctions amine et alcool sont aisément mises en évidence par voie chimique.

A. AMINO-ALCOOLS

Les propriétés pharmacodynamiques de certains amino-alcools disubstitués et de leurs dérivés justifient les importants travaux effectués dans ce domaine. De nombreuses synthèses ont été tentées afin de mettre au point des composés présentant le même pouvoir analgésique que la morphine sans en avoir les inconvénients cliniques.

Ainsi, M.E. SPEETER, W.M. BYRD, L.C. CHENEY et S.B. BINKLEY (1) ont préparé, par réduction de l'ester correspondant, les amino-alcools du type :

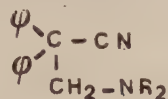


tandis que N.R. EASTON et V.B. FISH (2) synthétisaient l' amino-5 diphényl 4-4 pentanol-2. Plus tard, E. TESTA, L. FONTANELLA et V. ARESI (3) toujours dans des buts pharmacodynamiques, préparaient la phényl-3 éthyl-3 pipéridine et la phényl-3 éthyl-3 azépine. Le caractère, en fait sélectif de ces recherches, explique qu'aucune étude générale de la synthèse des amino-alcools à fonctions alcool et amine primaires et de leurs dérivés n'ait été entreprise. Or la réduction des nitriles-alcools offre une voie d'accès aisée à ces composés.

Le passage du groupement fonctionnel nitrile à l'amine peut être envisagé à l'aide de divers agents de réduction :



Toutefois les travaux antérieurs de ZAUGG et HORROM (4) (5) nous ont guidés dans le choix du réducteur. En effet, ces auteurs en opérant sur les molécules du type :



ont abouti aux

conclusions suivantes :

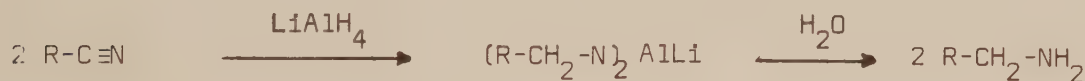
- l'application de la méthode de BOUVEAULT et BLANC provoque une coupure de la molécule au niveau du carbone tertiaire, avec décyanuration conduisant à l'amine tertiaire



- la réduction au moyen de l'hydruure de lithium-aluminium conduit à l'amine attendue avec des rendements satisfaisants, à condition d'utiliser un excès de réducteur.

L'hydrogénation catalytique sous pression, en présence de Nickel de Raney (6) a été utilisée par TESTA et ses collaborateurs (3) pour la réduction du cyano-6 éthyl-5 phényl-5 hexanoate d'éthyle. Cependant, sa mise en oeuvre étant plus délicate que l'utilisation de l'hydruure de lithium-aluminium, nous lui avons préféré cette dernière méthode.

NYSTROM et BROWN (7) ont proposé le schéma suivant pour expliquer la réduction des nitriles en amines :



ce qui nécessiterait 0,5 mole d'hydruure par mole de nitrile, tandis que AMUNDSEN et NELSON (8) préconisent l'emploi de 1 mole d'hydruure par mole de nitrile à réduire. Mais ZAUGG et HORROM (5) ont montré que, pour les α, α -diphénylpropionitriles substitués, comme pour la réduction de la cyanhydrine de la cyclohexanone étudiée par NACE et SMITH (9), la proportion optimale est de 2 moles d'hydruure de lithium par mole de nitrile.

Nous avons donc utilisé l'hydrure de lithium aluminium dans ces proportions, ce qui nous a permis d'obtenir les amino-alcools attendus avec des rendements de l'ordre de 80 %.

Ces amino-alcools se présentent sous forme d'huiles extrêmement visqueuses, d'aspect vitreux. Certains cristallisent au bout d'un temps plus ou moins long. Cette grande viscosité est probablement due à l'existence d'associations polymériques par liaisons hydrogène intermoléculaires à la fois sur l'azote et sur l'oxygène.

En effet, le spectre IR réalisé sur l'huile pure, présente des bandes OH et NH très larges entre 3365 et 3250 cm^{-1} .

Nous avons également caractérisé ces fonctions par voie chimique.

La plupart des réactifs, agissant sur la fonction alcool attaquent également la fonction amine qui se montre très sensible. Ainsi l'anhydride acétique en excès, le chlorure de benzoyle, l'acide bromhydrique à 66 % réagissent sur les deux groupements fonctionnels. La fonction amine est caractérisée par formation de chlorhydrate et d'acétamide.

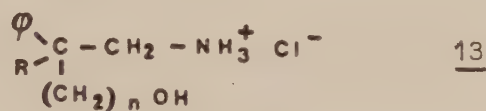
Testés par les Laboratoires Bristol-France, ces amino-alcools et leurs dérivés n'ont malheureusement pas montré de propriétés analgésiques exploitables.

B. DERIVES DES AMINO-ALCOOLS

Nous décrivons dans ce paragraphe l'action de divers réactifs sur les amino-alcools.

- Action du chlorure d'hydrogène

Le chlorure d'hydrogène en solution étherée réalise la protonation de l'amine avec formation du chlorhydrate



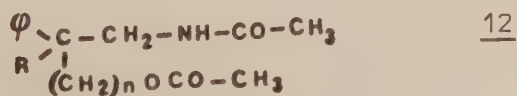
- Action de l'anhydride acétique

En quantité stoechiométrique, au sein du benzène, l'anhydride acétique réagit uniquement sur la fonction amine menant à l'acétamido-alcool



Cette réaction sera utilisée par la suite pour protéger la fonction amine lors de l'oxydation de l'alcool en acide.

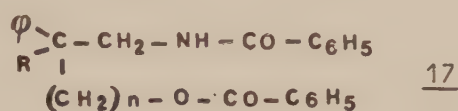
Utilisé en excès et sans solvant, l'anhydride acétique réagit sur les deux fonctions conduisant aux acétamido-esters



La structure de ces composés est confirmée par spectroscopie IR et RMN.

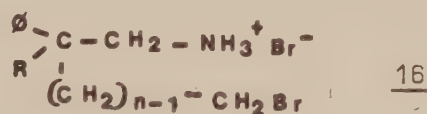
- Action du chlorure de benzoyle

En présence de pyridine, le chlorure de benzoyle réagit sur l'amine et sur l'alcool pour donner les benzamido-esters :



- Action du HBr à 66 %

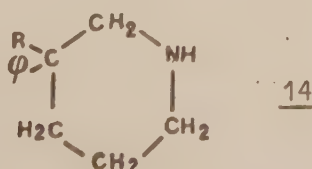
L'acide bromhydrique à 66 % agit sur les deux fonctions pour donner le bromhydrate de l'amine ω-bromée :



Dans le cas de l'amino-5 éthyl-4 phényl-4 pentanol-1 l'action de l'acide bromhydrique à 66 % conduit, non au bromhydrate de l'amine ω-bromée mais à l'éthyl-3 phényl-3 pipéridine 14, R = C₂H₅, l'acide bromhydrique jouant dans ce cas le rôle de déshydratant.

- Action de H₂SO₄

La déshydratation intramoléculaire a été effectuée sur tous les amino-pentanol par action de H₂SO₄ concentré conduisant ainsi à la phényl-3 alkyl-3 pipéridine correspondante, de formule

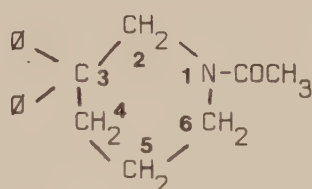


La phényl-3 éthyl-3 pipéridine avait déjà été obtenue par réduction du phényl-3 éthyl-3 glutarimide par l'hydruure de lithium aluminium (3).

La structure de ces pipéridines est confirmée par spectroscopie IR et RMN et par voie chimique,

- par action d'une solution éthanolique saturée d'acide picrique, elles donnent des picrates caractéristiques bien cristallisés,

- par action de l'anhydride acétique on obtient l'acétyl pipéridine



L'étude de ce composé a été réalisée pour $R = C_6H_5$.

Le spectre RMN enregistré à 100° sur une solution dans le DMSO présente pour les protons de l'amide tertiaire $>N-CO-CH_3$ un singulet à 2,04 ppm et pour les protons 2 un singulet à 4,12 ppm. Les protons 6 donnent un triplet à 3,32 ppm, $J = 3,4$ Hz.

A des températures inférieures on observe un élargissement progressif de ces signaux et à température ambiante ils se dédoublent en deux signaux d'inégale intensité, respectivement à 2,03 et 2,06 ppm pour les protons du groupe amide tertiaire et à 4,04 ppm et 4,15 ppm pour les protons 2. Les protons 6 donnent un massif entre 3,23 et 3,56 ppm.

Ceci met en évidence l'existence à température ambiante de deux conformères. Ceux-ci résultent d'une rotation lente autour de la liaison C-N qui présente un caractère de double liaison dû à la résonance entre les deux formes



Il existe une barrière de rotation entre les deux conformations privilégiées ci-dessous



qui correspondent à un recouvrement maximal du doublet libre de l'azote et de l'orbitale π du carbonyle.

A haute température, l'interconversion de ces conformères devient très rapide et on n'observe qu'un seul signal.

De nombreux travaux ont été réalisés sur la conformation des amides tertiaires (10). D.M. LYNCH et W. COLE (11) dans l'étude des acétyl-1-méthyl-4-pipéridines attribuent le signal situé vers les champs les plus bas au proton équatorial en cis par rapport au groupe carbonyle, le proton en trans absorbant à un champ plus élevé.

Les populations des deux sites étant inégales, la coalescence ne permet pas de calculer la barrière de rotation. Cette détermination exigerait une étude de profils de raies.

Dans le cas des amides secondaires 18 et 12, pour $n = 3$, $R = C_6H_5$, les spectres RMN réalisés à diverses températures variant de -80 à $+150^\circ$ ont montré l'existence d'un seul conformère, probablement stabilisé par liaison hydrogène.

Tous les essais d'obtention des azépines disubstituées à partir des amino-hexanols ont été infructueux.

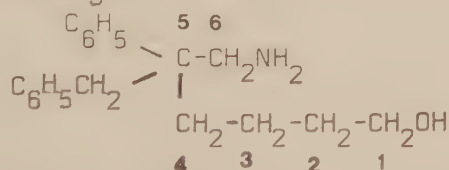
PARTIE EXPERIMENTALE

A. AMINO-ALCOOLS 11

A une suspension de 8 g de LiAlH_4 dans de l'éther anhydre on ajoute, goutte à goutte, sous agitation 0,1 mole de nitrile-alcool en solution étherée. La vitesse d'addition est réglée de façon à entretenir l'ébullition de l'éther. Celle-ci est maintenue ensuite pendant 4 heures, puis le complexe intermédiaire et l'excès d'hydruire sont détruits par addition, très lente, pour éviter une réaction trop vive, d'une solution saturée de NH_4Cl . Après élimination de la lithine et de l'alumine par filtration sur verre fritté, la solution étherée est séchée sur sulfate de sodium anhydre, l'éther évaporé et le produit distillé sous pression réduite. Le traitement du précipité d'hydroxydes de lithium et d'aluminium par de l'éthanol à l'ébullition pendant une dizaine de minutes permet dans le cas des amino-alcools diphenylés, peu solubles dans l'éther, de récupérer une nouvelle fraction d'amino-alcool.

Les tableaux XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX et XXI rassemblent les constantes de ces amino-alcools et de leurs principaux dérivés.

L'étude RMN a été réalisée sur le composé 11, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$, $n = 4$ en solution dans CDCl_3



Proton	1	2 3 4	6 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	OH NH	C_6H_5
δ ppm	4,41	1,02 à 1,98	2,88 - 2,93	2,04	6,64-7,29
Caractéristiques du signal	t 2H	t 6H	2s 4H	s 3H	m 10H

B. CHLORHYDRATES D'AMINO-ALCOOLS 13

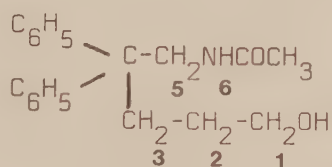
Dans une solution étherée d'amino-alcool, on fait barboter un courant de HCl sec. Le précipité obtenu, filtré, est abondamment lavé à l'éther jusqu'à élimination du chlorure d'hydrogène en excès, puis recristallisé dans un mélange éther-acétone.

C. ACETAMIDO-ALCOOLS 18

A une solution benzénique d'amino-alcool on ajoute, goutte à goutte, sous agitation, la quantité équimoléculaire d'anhydride acétique. Après un chauffage à reflux d'une demi-heure, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau, additionné de quelques gouttes de soude, puis traité à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution de carbonate de sodium, puis à l'eau. Après séchage et élimination du solvant, le résidu huileux est distillé sous pression réduite. Toutefois, en raison de sa très grande viscosité, nous avons été amenés à utiliser, pour les préparations ultérieures, le produit brut.

Lorsque le produit se solidifie après évaporation du solvant, il est recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole.

L'étude RMN a été réalisée sur le composé 18 $n = 3$ et $R = C_6H_5$



en solution dans $CDCl_3$ à température ambiante.

Proton	1	2	3 OH	5	NH	C_6H_5	$COCH_3$
δ ppm	3,45	1,18-1,45	1,94-2,10	3,87-4,03	4,87-5,10	6,90-7,30	1,81
Caractéristiques du signal	t 2H	m 2H	m 3H	d 2H $J_{5-NH}=6Hz$	s élargi	m 10H	s 3H

E. BENZAMIDO-ESTERS 17

Ceux-ci ont été préparés uniquement pour $R = C_6H_5$. L'amino-alcool, en solution dans la pyridine, est additionné goutte à goutte, sous agitation, d'un léger excès de chlorure de benzoyle. Le mélange est ensuite chauffé vers 80° pendant deux heures avant d'être versé dans de l'eau glacée. Le précipité, filtré, lavé à l'eau, est recristallisé dans un mélange hydroalcoolique. Rdt : 80 %.

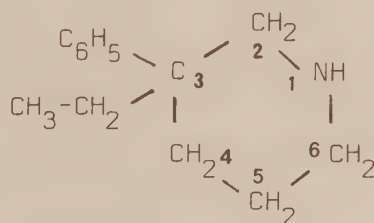
F. BROMHYDRATES D'AMINES ω -BROMEES 16

L'amino-alcool (3 à 4 g) additionné de 20 ml de HBr à 66 % est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est versé dans 100 ml d'eau glacée. Le précipité, filtré sur verre fritté, est abondamment lavé à l'éther pour éliminer l'acide bromhydrique, avant d'être recristallisé dans le minimum d'eau bouillante. Rdt : 90 %.

G. PIPERIDINES 14

L'amino-pentanol, en solution dans H_2SO_4 à 85 %, est porté à 50° pendant une heure. Après reprise par l'eau et addition de soude jusqu'à pH alcalin, le produit est extrait à l'éther. La phase organique, lavée à l'eau, est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant, la pipéridine est distillée sous pression réduite. Dans le cas où $R = C_6H_5$, le produit se solidifie au refroidissement et est recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole. Il fond à $52^\circ C$. Rdt : 80 %.

L'étude RMN a été réalisée sur le composé 14 $R = C_2H_5$ en solution dans $CDCl_3$

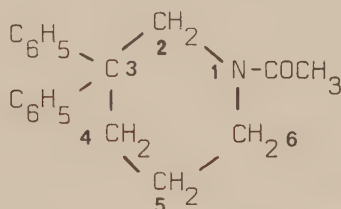


Protons	CH_3-CH_2	$1, CH_3-CH_2, 6, 4a$	4b	5, 2a	2b	C_6H_5
ppm	0,54	1,35-1,77	1,95-2,15	2,36-2,91	3,19-3,41	6,96-7,43
Caractéristiques du signal	t 3H	m 6H	m 1H	m 3H	d 2H $J_{ab} = 13,5 Hz$	m 5H

H. PICRATES DES PIPERIDINES 15

A une solution alcoolique, saturée, chaude, d'acide picrique, on ajoute quelques gouttes de pipéridine. On porte à ébullition pendant deux minutes. Au refroidissement, le picrate précipite. Si la précipitation n'est pas spontanée, on peut l'amorcer par légère dilution. Après filtration, ce picrate est recristallisé dans de l'alcool absolu.

I. ACETYL-1 DIPHENYL-3,3 PIPERIDINE.



1 g de diphenyl-3,3 pipéridine est dissous dans 1 g d'anhydride acétique et maintenu à 60° pendant 10 minutes. Après addition d'alcool absolu le mélange est porté à ébullition pendant une à deux minutes avant d'être dilué par de l'eau. L'acétyl-1 diphenyl-3,3 pipéridine qui précipite après filtration et lavage, est recristallisé dans un mélange hydroalcoolique. Rdt : 90 %, F = 118°.

Analyse : Calculé % C 81,68 H 7,58 N 5,01

Trouvé % 82,14 7,45 5,02

IR $\nu_{C=O}$ = 1638 cm⁻¹

RMN à 100° dans le DMSO deutérié (à température ambiante le spectre correspond aux deux conformères de rotation).

Protons	5	CH ₃	4	6	2	C ₆ H ₅
δ ppm	1,43-1,76	2,04	2,43-2,64	3,46-3,65	4,15	7,18-7,52
Caractéristiques du signal	m 2H	s 3H	m 2H	t 2H J = 3,4Hz	s 2H	m 10H

TABLEAU XI

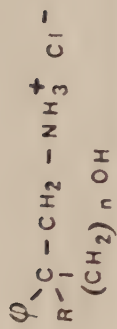
Amino-alcools 11

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\ | \\ (\text{CH}_2)_{n-1} - \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

n	R	Eb (°C/mm Hg)	F (°C)	Formule	C %		H %		N %	
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
3	C ₆ H ₅	192/0,8	90	C ₁₇ H ₂₁ NO	79,96	79,99	8,29	8,19	5,48	5,72
3	C ₆ H ₅ CH ₂	204-206/0,8	68-70	C ₁₈ H ₂₃ NO	80,48	80,48	8,63	8,65	5,20	5,33
3	C ₂ H ₅	154-156/0,6		C ₁₃ H ₂₁ NO	75,31	75,52	10,21	10,36	6,76	6,91
4	C ₆ H ₅	198-200/0,6	79-80	C ₁₈ H ₂₃ NO	80,23	80,37	8,63	8,53	5,20	5,19
4	C ₆ H ₅ CH ₂	186-190/0,6	110	C ₁₉ H ₂₅ NO	80,52	80,46	8,89	8,96	4,94	4,90
4	C ₂ H ₅	150-154/0,4		C ₁₄ H ₂₃ NO	75,97	76,27	10,47	10,61	6,33	6,49
5	C ₆ H ₅	196-198/0,3	74	C ₁₉ H ₂₅ NO	80,52	80,47	8,89	8,83	4,94	4,94
5	C ₆ H ₅ CH ₂	218-220/0,8		C ₂₀ H ₂₇ NO	80,76	81,01	9,15	9,10	4,71	4,54
5	C ₂ H ₅	160-162/0,6		C ₁₅ H ₂₅ NO	76,55	76,83	10,70	10,55	5,95	6,05

TABLEAU XII

Chlorhydrates des amino-alcools 13



n	R	F(°C)	Formule	Cl %	
				Calc.	Tr.
3	C ₆ H ₅	188-190	C ₁₇ H ₂₂ NOC1	12,15	12,29
3	C ₆ H ₅ CH ₂	210	C ₁₈ H ₂₄ NOC1	11,59	11,45
3	C ₂ H ₅	124	C ₁₃ H ₂₂ NOC1	14,54	14,27
4	C ₆ H ₅	140	C ₁₈ H ₂₄ NOC1	11,59	11,41
4	C ₆ H ₅ CH ₂	160-162	C ₁₉ H ₂₆ NOC1	11,08	10,95
5	C ₆ H ₅	206-208	C ₁₉ H ₂₆ NOC1	11,08	10,86
5	C ₆ H ₅ CH ₂	164-166	C ₂₀ H ₂₈ NOC1	10,62	10,35

TABLEAU XIII

Acétamido-alcools 18

$$\begin{array}{c} \varphi \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH}_3 \\ | \\ (\text{CH}_2)_{n-1} \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

n	R	Eb° C/mmHg ou F (°C)	Formule	C %		H %		N %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
3	C ₆ H ₅	F = 138°	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂	76,73	76,59	7,80	7,78	4,71	4,67
3	C ₂ H ₅	190-194/0,6	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂	72,25	71,90	9,30	8,88	6,62	6,62
4	C ₆ H ₅	F = 110°	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂	77,13	77,07	8,09	8,18	4,50	4,31
5	C ₆ H ₅	F = 142°	C ₂₁ H ₂₇ NO ₂	77,50	77,32	8,36	8,34	4,30	4,15

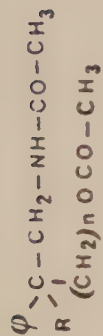
TABLEAU XIV

Fréquences I.R. des acétamido-alcools en cm^{-1} .
Spectres réalisés sur une suspension solide dans le nujol.

n	R	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{NH}	ν_{OH}
3	C_6H_5	1654 1638	3278	3361
3	C_2H_5	1655 1645	3220	3278
4	C_6H_5	1674 1634	3250	3390
5	C_6H_5	1654	3425	3462

TABLEAU XV

Acétates des *N*-acétylamino-alcools 12



n	R	Eb (°C/mm Hg)	F (°C)	Formule	C %		H %		N %	
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
3	C ₆ H ₅	226-228/0,4	98	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃	74,31	74,40	7,42	7,60	4,13	4,32
3	C ₆ H ₅ CH ₂			C ₂₂ H ₂₇ NO ₃	74,76	74,62	7,70	7,75	3,96	4,10
4	C ₆ H ₅	224-226/0,6	95	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃	74,76	74,66	7,70	7,73	3,96	4,05
4	C ₆ H ₅ CH ₂			C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	75,17	75,45	7,95	7,82	3,81	3,92
5	C ₆ H ₅	224-226/0,6	100	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	75,17	75,18	7,95	7,96	3,81	3,79
5	C ₆ H ₅ CH ₂			C ₂₄ H ₃₁ NO ₃	75,56	75,60	8,19	8,14	3,67	3,81

TABLEAU XVI

Fréquences IR des acétamido-esters 12 en cm^{-1}
Spectres réalisés sur une suspension solide dans le nujol.

n	R	$\nu_{\text{C=O amide}}$ cm^{-1}	$\nu_{\text{C=O ester}}$ cm^{-1}	ν_{NH}
3	C_6H_5	1640	1729	3292
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	1648	1736	3315
4	C_6H_5	1645	1728	3300
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	1630	1722	3290
5	C_6H_5	1665	1730	3438
5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	1650	1735	3300

TABLEAU XVII

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{R} \end{array}$$

$$(\text{CH}_2)_n - \text{O} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$$

Benzoates des *N*-benzoylamino-alcools 17

n	F(°C)	Formule	C %		H %		N %	
			Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
3	125-126	C ₃₁ H ₂₈ NO ₃	80,22	80,06	6,31	6,36	3,02	3,10
4	143-144	C ₃₂ H ₃₁ NO ₃	80,48	80,36	6,54	6,47	2,93	2,95
5	93-94	C ₃₃ H ₃₃ NO ₃	80,62	80,13	6,76	6,71	2,85	2,84

TABLEAU XVIII

Fréquences I.R. (suspension dans le nujol) cm⁻¹

n	$\nu_{\text{C=O}}$ amide	$\nu_{\text{C=O}}$ ester	ν_{NH}
3	1664	1710	3445
4	1658	1706	3422
5	1658	1709	3382

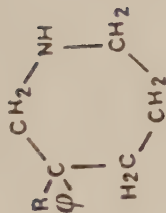
TABLEAU XIX

Bromhydrates d'amines ω-bromées 16

Formule	F (°C)	Br ⁻ acidimétrie		Br total	
		Cal. %	Tr. %	Cal. %	Tr. %
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad (\text{CH}_2)_3\text{Br}$	204 (dec)	20,02	20,00	40,04	39,68
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \end{array} \quad (\text{CH}_2)_3\text{Br}$	202 (dec)	19,34	18,97	38,68	37,76
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad (\text{CH}_2)_4\text{Br}$	200 (dec)	19,34	19,35	38,68	37,95
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+\text{Br}^- \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \end{array} \quad (\text{CH}_2)_4\text{Br}$	208 (dec)	18,70	18,65	37,40	37,34

TABLEAU XX

Pipéridines 14



R	Eb °C/mmHg	F °C	Formule	C %		H %		N %		v [*] NH cm ⁻¹
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
C ₂ H ₅	114/0,4		C ₁₃ H ₁₉ N	82,48	82,01	10,12	10,25	7,40	7,19	3288
C ₆ H ₅		52	C ₁₇ H ₁₉ N	86,03	86,08	8,07	7,86	5,90	6,04	3220
C ₆ H ₅ CH ₂	168-170/0,6		C ₁₈ H ₂₁ N	86,01	86,20	8,42	8,52	5,57	5,54	3310

* spectre réalisé sur film de produit pur entre pastilles de KBr.

TABLEAU XXI

Picrates des pipéridines 15

R	F° C	Formule	C %		H %		N %	
			Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
C_2H_5	142	$C_{19}H_{22}N_4O_7$	54,54	54,56	5,30	5,31	13,39	13,57
C_6H_5	235	$C_{23}H_{22}N_4O_7$	59,22	59,37	4,75	4,81	12,01	11,72
$C_6H_5CH_2$	182	$C_{24}H_{24}N_4O_7$	59,99	60,20	5,04	4,81	11,66	11,31

BIBLIOGRAPHIE

- (1) M.E. SPEETER, W.M. BYRD, L.C. CHENEY et S.B. BINKLEY,
J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 57.
- (2) N.R. EASTON, V.B. FISH
J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1776.
- (3) E. TESTA, L. FONTANELLA et V. ARESI,
Ann., 1964, 676, 151.
- (4) H.E. ZAUGG et B.W. HORROM
Anal. Chem., 1948, 20, 1026
- (5) H.E. ZAUGG et B.W. HORROM
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 75, 292 et ref. citées.
- (6) R.L. AUGUSTINE,
Catalytic Hydrogenation : Techniques and Application in Organic Synthesis, Marcel Dekker, New-York, 1968.
- (7) R.F. NYSTROM et W.G. BROWN,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3738.
- (8) L.H. AMUNDSEN et L.S. NELSON,
J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 242.
- (9) H.R. NACE et B.B. SMITH,
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 1861.
- (10) W.E. STEWART et T.H. SIDDALL,
Chemical Reviews, 1970, 70, 517 et références citées.
- (11) D.M. LYNCH et W. COLE,
J. Org. Chem., 1966, 31, 3337.

TROISIEME PARTIE

*OXYDATION DES AMINO-ALCOOLS
ET OBTENTION DES AMINO-ACIDES.*

Les amino-acides ont été obtenus à partir des amino-alcools par deux méthodes :

A. Oxydation de la fonction alcool par CrO_3 , $2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$



On ne modifie pas la longueur de la chaîne carbonée.

B. Substitution de a) OH par Br

b) Br par CN

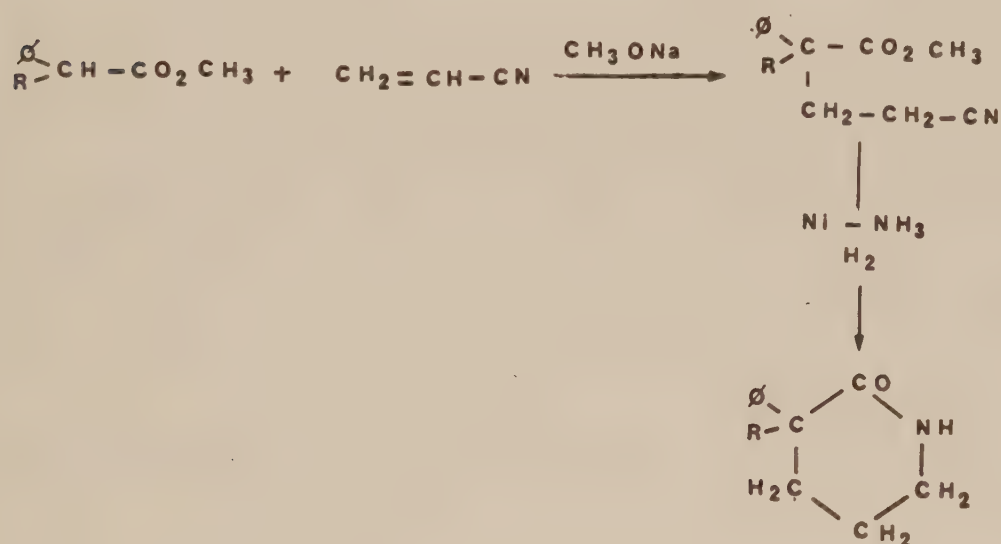
suivie de l'hydrolyse du nitrile



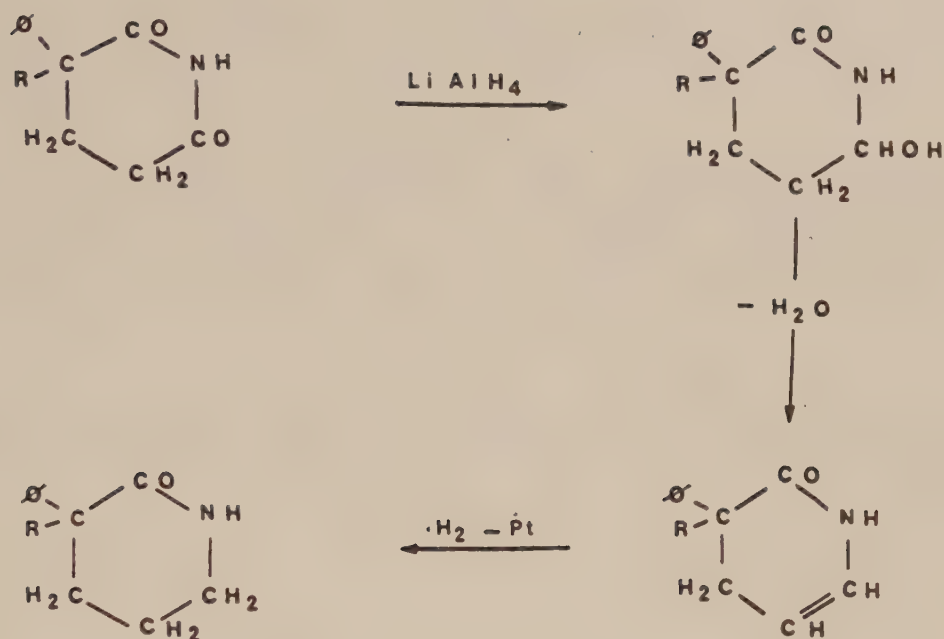
On augmente la longueur de la chaîne d'un atome de carbone.

Les amino-5 pentanoïques disubstitués en α de l'une des fonctions et leurs dérivés cycliques les pipéridones, ont fait l'objet de nombreux travaux mais leurs homologues supérieurs ont été peu étudiés à ce jour.

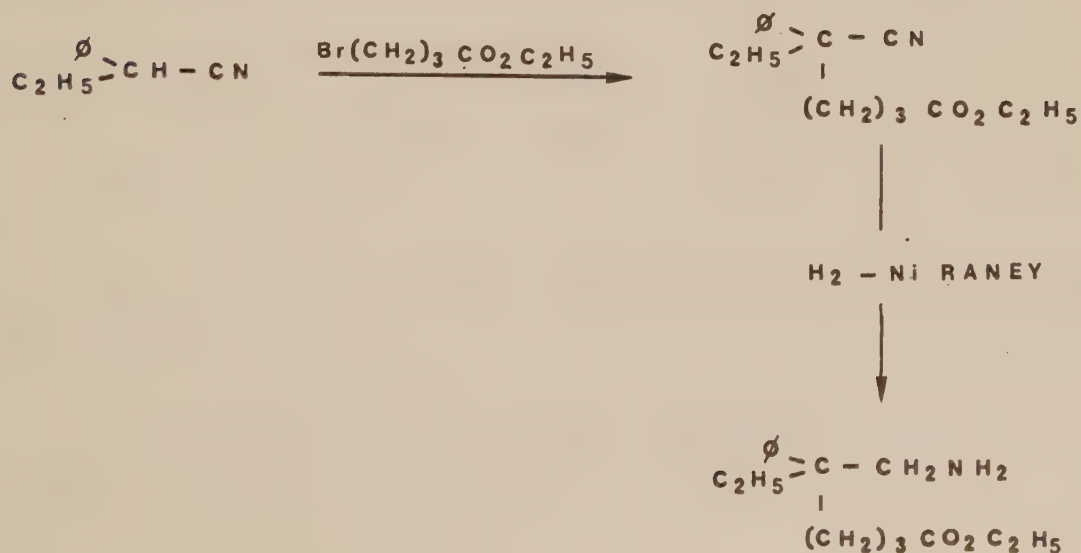
Ainsi, L. WALTER et R. BARY (1) préparent les phényl-3 alkyl-3 pipéridones-2 par hydrogénation, sous pression, en présence de Nickel de Raney et d'ammoniac, de l'ester α -phényl α -alkyl γ -nitrile glutarique selon le processus :



Quant à E. TAGMAN, E. SURY et K. HOFFMANN (2) ils obtiennent ces pipéridones par la suite des réactions :

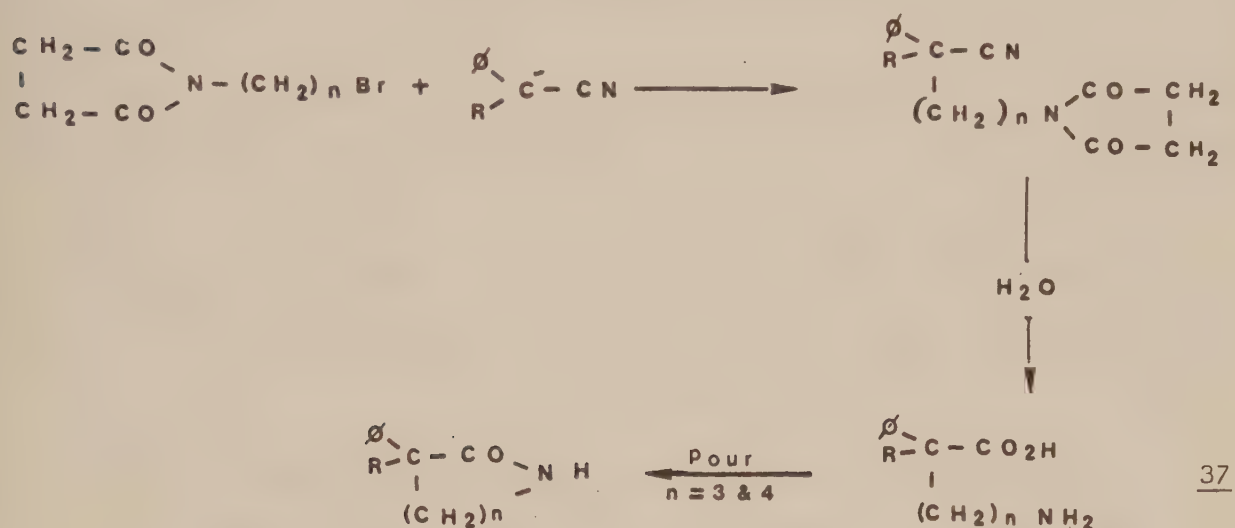


D'autre part, E. TESTA et ses collaborateurs (3) ont synthétisé le phényl-5 éthyl-5 amino-6 hexanoate d'éthyle par mise en oeuvre des réactions suivantes :



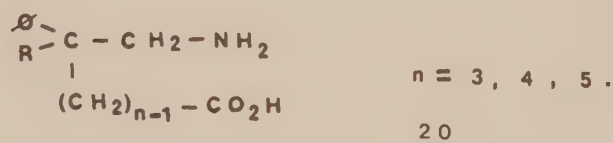
Aucun de ces auteurs ne mentionne toutefois les amino-acides correspondants.

Avec F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU (4)(5) on trouve la première synthèse systématique des ω-amino acides α-phénylés, α-substitués utilisant les N-bromo-alkyl succinimides d'après le schéma réactionnel suivant :



37

Afin de les comparer aux précédents il nous a semblé intéressant de préparer à partir des amino-alcools les ω-amino-acides du type



20

dans lesquels la disubstitution et la fonction amine se trouvent sur des carbones vicinaux.

Compte tenu des travaux ci-dessus cités, deux processus s'offraient à nous pour le passage de la fonction alcool primaire à la fonction acide :

A. Oxydation de l'alcool en acide sans modification de la longueur de la chaîne carbonée par le complexe $\text{CrO}_3, 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$.

B. Substitution

a. de OH par Br,

b. puis de Br par CN

suivie de l'hydrolyse du nitrile. On augmente dans ce cas la longueur de la chaîne d'un atome de carbone :



Cette méthode ne pourra donc être utilisée que pour la préparation des ω -amino hexanoïques et homologues supérieurs, les amino-butanols ne pouvant être isolés à cause de leur cyclisation immédiate en pyrrolidines (6).

*A. OXYDATION DES AMINO-ALCOOLS
SANS MODIFICATION DE LA CHAÎNE CARBONÉE.*

L'oxydation des amino-alcools conduit aux amino-acides par l'intermédiaire des amino-aldéhydes que nous espérons ainsi isoler et étudier.

De nombreux oxydants sont susceptibles de transformer une fonction hydroxyle en dérivé carbonylé : KMnO_4 en milieu sulfurique, CrO_3 en milieu acide, les N-halo-amides... Mais on sait que ces différents agents oxydent non seulement l'aldéhyde (ce qui exclut l'isolement de l'amino-aldéhyde intermédiaire) mais également l'amine. Celle-ci se trouve transformée en dérivés oxygénés de l'azote, le terme final étant le dérivé nitré R-NO_2 .

Parmi les oxydants usuels le complexe anhydride chromique-pyridine semblait pouvoir répondre à nos exigences : n'attaquer ni la fonction aldéhyde ni la fonction amine. Ce complexe a été décrit pour la première fois par H.H. SISLER, S.D. BUSH et O.E. ACCOUNTIUS (7) dans une étude systématique des composés d'addition de l'anhydride chromique sur diverses amines hétérocycliques.

Testé par G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER et C.H. SARETT (8) ce réactif s'est révélé un oxydant de choix pour la transformation des alcools primaires ou secondaires en dérivés carbonylés. Selon ces auteurs, après déplacement de la pyridine par la fonction alcool, l'oxydation s'effectuerait par l'intermédiaire d'un chromate qui évoluerait selon le mécanisme classique de l'oxydation chromique (9)(10).

De plus, ce complexe s'avère neutre vis-à-vis d'autres fonctions telles que doubles liaisons, thio-éthers... qui sont touchées par les oxydants habituels des alcools. Le pouvoir nucléophile de ces fonctions étant en effet moins important que celui de la pyridine, le complexe n'est pas attaqué.

Par la suite, cet oxydant a été largement utilisé et les conditions opératoires précisées (11 à 14). Ainsi a-t-il été mis en évidence la nécessité :

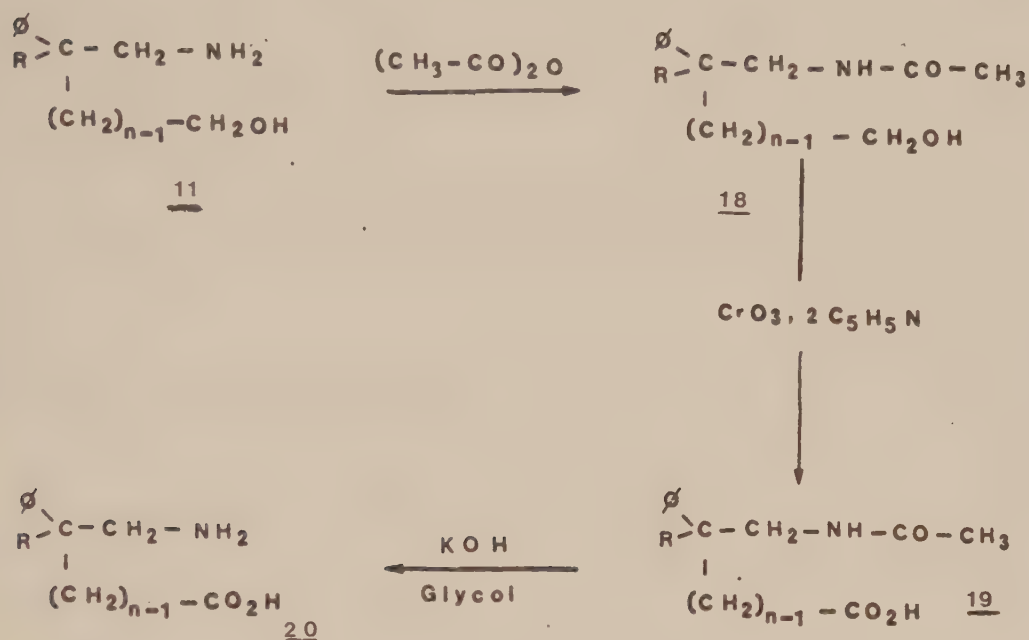
- d'une part d'utiliser un grand excès du complexe : une partie de celui-ci étant détruit par les dérivés de réduction de l'anhydride chromique.
- d'autre part d'opérer en milieu anhydre : le complexe est en effet très sensible à l'humidité, qui le transforme en dichromate de pyridinium.
- enfin, de respecter impérativement l'ordre d'addition des réactifs pour éviter l'inflammation du milieu réactionnel.

Nos espoirs ont toutefois été partiellement déçus et il ne nous a pas été possible d'isoler l'amino-aldéhyde intermédiaire. Nous avons cependant utilisé cet oxydant de préférence au bichromate ou à l'anhydride chromique en milieu acide, ces derniers donnant des mélanges goudronneux dont aucun produit pur n'a pu être isolé.

Il est à noter que l'utilisation du carbonate d'argent sur celite selon la méthode de FETIZON (15) permet dans certains cas de s'arrêter au stade aldéhyde. Nous nous proposons de l'appliquer ultérieurement.

Le complexe $\text{CrO}_3, 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ s'étant révélé actif vis-à-vis de la fonction amine des amino-alcools étudiés, nous avons été amenés à bloquer au préalable ce groupement fonctionnel par action de l'anhydride acétique.

Le passage de l'amino-alcool 11 à l'acide 20 se fait donc selon le schéma ci-dessous :



La nature des produits obtenus varie également avec la structure de l'acétamido-alcool de départ.

Nous étudierons successivement l'oxydation :

1. des acétamido-pentanol pour lesquels la longueur de la chaîne facilite la cyclisation des produits obtenus,

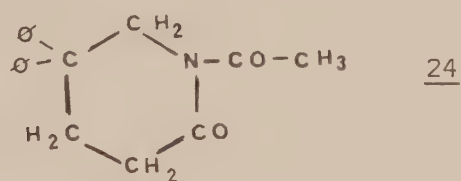
2. de leurs homologues supérieurs pour lesquels aucune cyclisation n'a été observée.

1. Oxydation des acétamido-pentanoïls

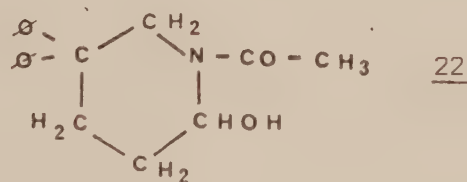
Le N-acétyl, amino-5 diphényl-4,4 pentanol-1 a été le produit de départ de cette étude. Nous avons ensuite vérifié que le remplacement d'un radical phényle par un radical benzyle ne change pas la nature de la réaction, mais se traduit seulement par une légère modification des rendements.

L'oxydation par le complexe CrO_3 , $2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ de l'acétamido-5 diphényl-4,4 pentanol-1, après blocage de la fonction amine, conduit à un mélange de trois produits.

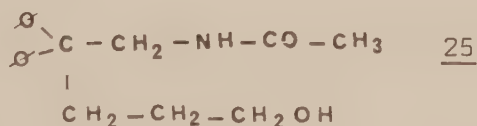
1. L'acétyl-1 diphényl-5,5 pipéridone-2



2. L'acétyl-1 hydroxy-2 diphényl-5,5 pipéridine



3. Le N-acétyl amino-5 diphényl-4,4 pentanoïque



1. L'acétyl-1 diphényl-5,5 pipéridone-2, 24, correspond à la fraction neutre du mélange réactionnel insoluble dans l'alcool.

Le spectre IR de ce composé réalisé sur une suspension dans le nujol présente une seule bande amide à 1684 cm^{-1} .

Le spectre RMN réalisé à 100° sur une solution du produit dans le DMSO présente un singulet d'intensité 3 à 2,28 ppm correspondant aux protons de l'amide tertiaire $>\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_3$. A des températures inférieures ce signal s'élargit progressivement et le spectre réalisé à température ambiante, présente deux singulets d'inégale intensité. Ces signaux correspondent à deux conformères privilégiés par suite de la rotation autour de la liaison carbone-azote de l'amide tertiaire. A température élevée l'interconversion des deux rotamères est rapide et le spectre RMN ne présente qu'un seul signal.

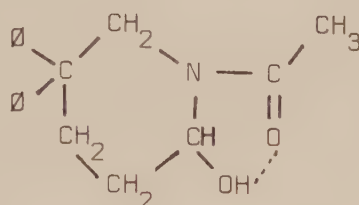


Les populations des deux conformères étant inégales la coalescence ne permet pas de calculer l'enthalpie libre d'activation $\Delta G^\ddagger$.

2. La fraction neutre du mélange réactionnel soluble dans l'alcool fournit l'acétyl-1 hydroxy-2 diphényl-5,5 pipéridine 22 dont la structure a été confirmée à la fois par spectroscopie et par voie chimique.

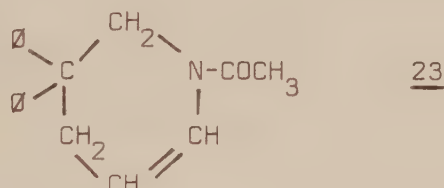
Le spectre Infra-Rouge de ce composé réalisé sur une suspension dans le nujol présente une bande $\text{C}=\text{O}$ à 1612 cm^{-1} et une bande OH à 3225 cm^{-1} . Ces fréquences relativement basses laissent supposer une chélation entre les groupements hydroxyle et carbonyle. En effet, les spectres IR réalisés sur des solutions chloroformiques montrent une bande $\text{C}=\text{O}$ à 1632 cm^{-1} et une bande OH à 3390 cm^{-1} , quelle que soit la concentration.

De plus, contrairement à celui du composé 24, le spectre RMN de 22, réalisé à diverses températures comprises entre -60° et $+130^{\circ}$, ne présente qu'un seul signal singulet pour les protons du groupement amide tertiaire. Le composé 22 n'existe donc que sous une seule conformation privilégiée. Celui-ci correspondrait au conformère ci-dessous stabilisé par la chélation



La structure de ce composé 22 a également été confirmée par voie chimique.

L'action de l'anhydride acétique provoque la déshydratation de la fonction alcool secondaire avec formation d'une double liaison et conduit à l'acétyl-1 diphényl-3,3 tétrahydro-1,2,3,4 pyridine 23

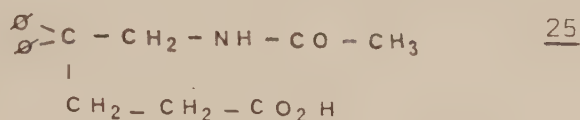


Le spectre IR de ce composé est en accord avec la structure proposée. Le spectre RMN réalisé à 150° dans le DMSO montre pour les protons du groupe amide tertiaire un singulet à 2,04 ppm. Au refroidissement, on observe un élargissement du pic et à température ambiante, un dédoublement en deux signaux à 2 ppm et 2,14 ppm. Ceci s'explique encore par une rotation contrariée autour de la liaison C-N. La coalescence a lieu à 130° mais les populations étant inégales, elle ne permet pas de calculer $\Delta G^{\ddagger}$. Cette détermination nécessiterait dans ce cas également une étude de profils de raies.

Les protons vinyliques donnent respectivement un doublet entre 6,81 et 7,02 ppm (protons 2) et un multiplet entre 5,11 et 5,31 ppm (protons 3) $J_{2-3} = 9$ Hz.

L'action d'une suspension pyridinique du complexe $\text{CrO}_3, 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ oxyde l'acétyl-1 hydroxy-2 diphényl-5,5 pipéridine 22 en acétyl-1 diphényl-5,5 pipéridone-2 24.

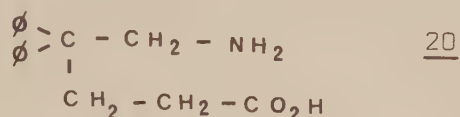
3. La fraction acide du mélange réactionnel correspond à l'acide-acétamide 25



dont la structure est confirmée par spectroscopie IR et RMN et par voie chimique.

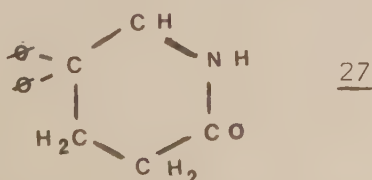
Par action de l'anhydride acétique l'acide acétamide 25 se cyclise pour donner l'acétyl-1 diphényl-4,4 pipéridone-2 24.

L'hydrolyse de l'acétamido-acide 25 conduit à l'amino-acide cherché



mais la fonction amide est particulièrement résistante et n'est pas attaquée, même en milieu acide concentré ($\text{HBr} + \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) par un traitement d'une centaine d'heures. Une hydrolyse alcaline de même durée par la potasse glycolique à 25 % permet toutefois la libération de la fonction amine. La précipitation de l'amino-acide s'obtient alors par addition progressive d'acide jusqu'à pH voisin de 6, vers lequel se situe le minimum de solubilité.

Cet amino-5 diphényl-4,4 pentanoïque se transforme facilement par chauffage, au bout de quelques minutes, en diphényl-5,5 pipéridone-2 27 caractérisée par spectroscopie Infra-Rouge et RMN et par voie chimique.



Tous les essais d'ouverture du cycle lactamique en milieu alcalin sont restés sans résultat. Cette stabilité des pipéridones avait également été signalée par F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU lors de la synthèse des phényl-3 alkyl-3 pipéridone-2 (4). Comme dans le cas des lactones, la stabilité de la forme cyclique serait renforcée par la présence des substituants sur la chaîne carbonée (16) (17)(18).

L'action de l'anhydride acétique transforme la pipéridone 27 en acétylpipéridone 24.

En résumé le bilan de l'oxydation du N-acétyl amino-5 diphenyl-4,4 pentanol-1 est représenté par le schéma de la page 80.

Au vu de ces résultats et compte tenu du fait que :

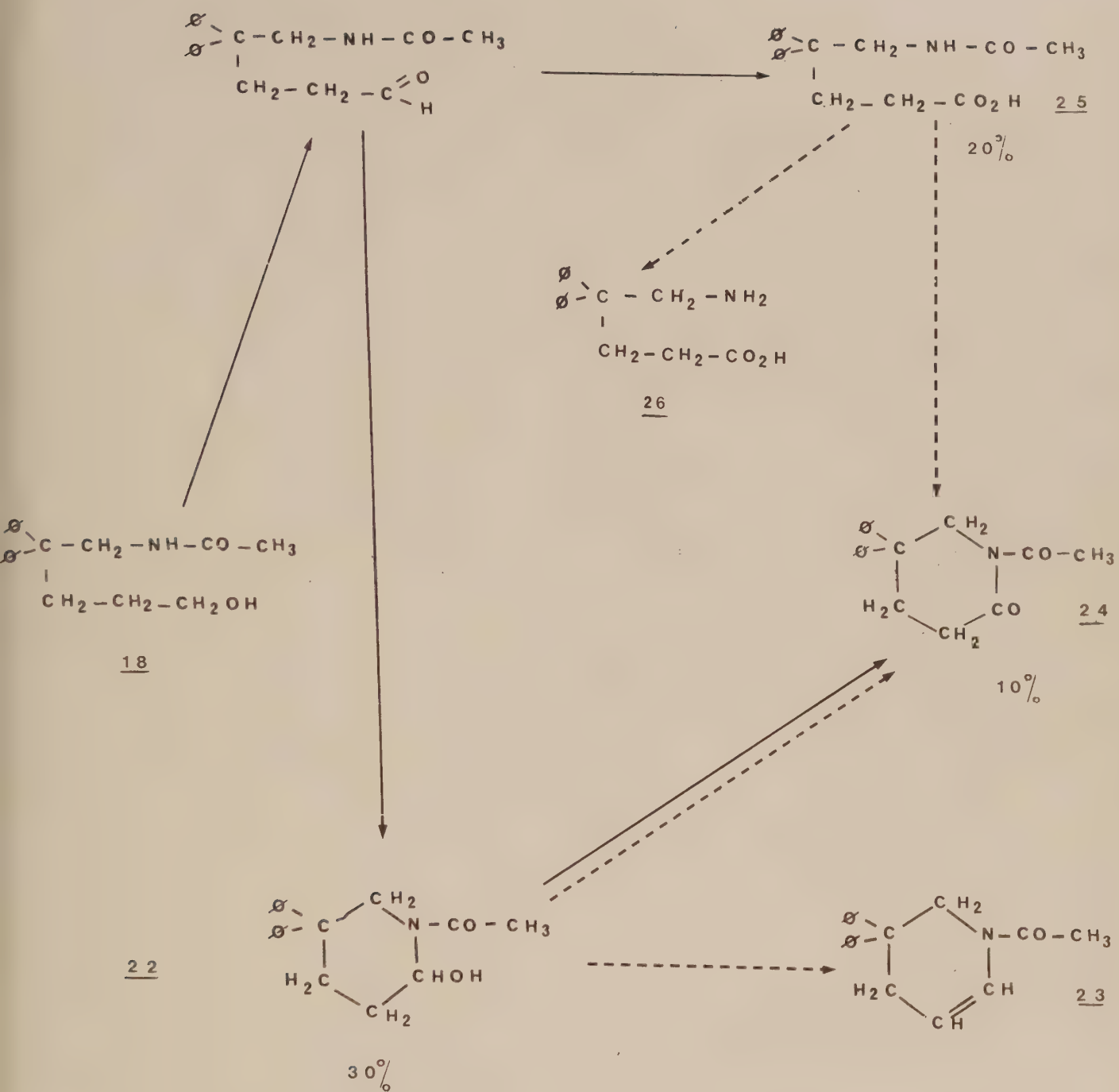
- d'une part, le traitement de l'acétamido-acide 25 par le complexe $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ne provoque pas la cyclisation en acétyl pipéridone 24,

- d'autre part, l'oxydation de l'hydroxy-pipéridine 22 conduit uniquement à la pipéridone 24 sans formation d'acétamido-acide 25 ce qui exclut l'existence d'un équilibre :



on peut envisager le processus suivant :

L'oxydation de l'alcool s'effectuerait bien par la formation intermédiaire d'une fonction aldéhyde. A ce stade, il y aurait compétition entre deux réactions :



-----> Réactions de contrôle
 -----> Processus de la réaction

- oxydation de l'aldéhyde d'une part
- cyclisation de l'amino-aldéhyde en hydroxypipéridone 22 puis oxydation de celle-ci en pipéridone 24 d'autre part.

Le rendement global de l'oxydation est de 60 %. Ceci s'explique par les difficultés d'extraction du produit : difficultés dues :

- à la faible solubilité des produits
- à la présence d'importants dérivés minéraux
- à la formation d'émulsions que l'on n'arrive pas à briser totalement.

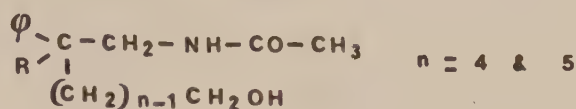
L'augmentation de la durée de réaction au-delà d'une vingtaine d'heures a peu d'influence sur le bilan réactionnel par suite de l'instabilité du complexe.

L'oxydation du N-acétyl benzyl-4 phényl-4 amino-5 pentanol-1 conduit aux mêmes résultats mais les rendements sont plus faibles ; une fraction du produit de départ se retrouve en fin de réaction (20 % environ).

D'autre part, l'acétamido-acide ne se forme que dans de faibles proportions (de 5 à 10 % par rapport au produit de départ selon les opérations), tandis que la pipéridone ne se trouve qu'à l'état de traces et n'a pu être isolée.

Ces résultats indiquent une résistance plus grande à l'oxydation du dérivé phényl benzylé.

2. Oxydation des acétamido-hexanols et heptanols



18

Dans ces séries, aucune cyclisation n'a été observée et le seul produit obtenu est l'acétamido-acide correspondant. En aucun cas, nous n'avons pu mettre en évidence l'acétamido-aldéhyde intermédiaire. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 60 % en acétamido-acide par rapport à l'acétamido-alcool de départ.

L'hydrolyse alcaline par la potasse en solution glycolique dans les mêmes conditions que pour l'acétamido-pentanoïque conduit aux amino-acides correspondants.

Tous ces amino-acides sont insolubles dans les solvants organiques mais solubles dans l'eau. Toutefois par rapport aux amino-acides

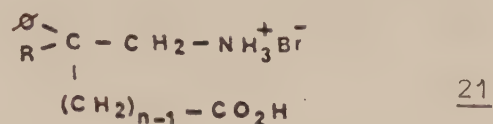


la solubilité dans l'eau est plus faible et de ce fait ils peuvent être recristallisés dans l'eau. Ceci met en évidence un caractère nettement ionique de tous ces amino-acides. Les composés 37 présentent toutefois une structure Zwitterionique plus marquée comme le confirmera la détermination des pK.

Le spectre Infra-Rouge des amino-acides 20 confirme également leur structure Zwitterionique à l'état solide. Ces spectres se caractérisent en effet par :

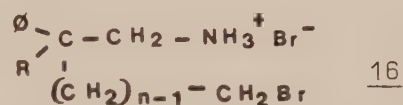
- a. l'absence - de bande OH
- de bande NH_2
- b. la présence - d'une bande NH_3^+ à 2950 cm^{-1}
- d'une bande correspondant au groupement carboxylique ionisé à 1540 cm^{-1} .

Notons également que, traités par l'acide bromhydrique, ces amino-acides fournissent les bromhydrates correspondants.

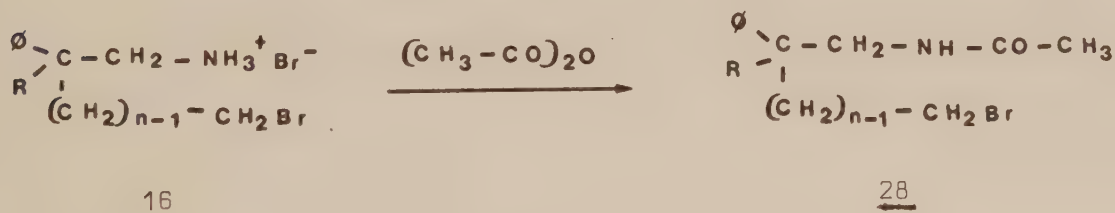


B. SUBSTITUTION $\text{OH} \rightarrow \text{Br} \rightarrow \text{CN}$

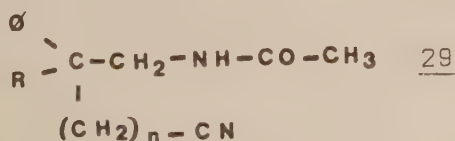
Le premier stade de ce processus a été étudié dans la seconde partie de ce travail. Le produit de départ pour la deuxième substitution est donc le bromhydrate 16



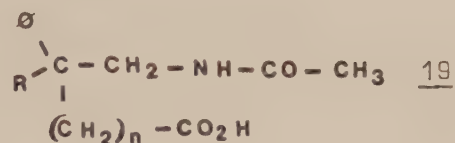
A cause de l'instabilité des amines ω -halogénées en milieu alcalin on ne peut faire agir le cyanure de potassium directement sur ce bromhydrate. Nous avons donc protégé la fonction amine sous forme d'acétamide



La substitution de Br par CN peut alors s'effectuer avec de bons rendements de l'ordre de 90 %. Par action du cyanure de potassium au sein du diméthyl sulfoxyde on obtient le nitrile acétamide

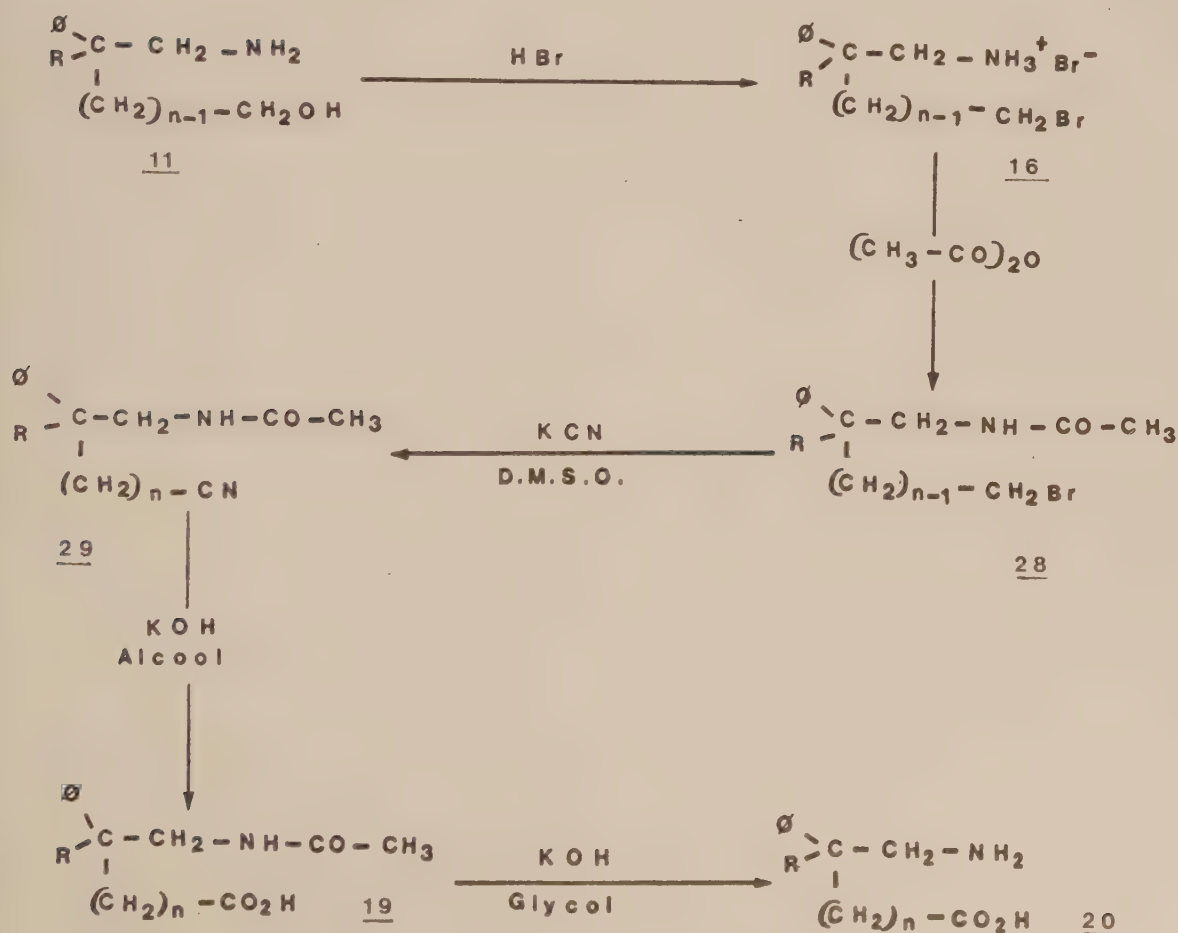


Une hydrolyse alcaline ménagée par une solution alcoolique de potasse fournit l'acétamido-acide



identique au composé correspondant obtenu par la première méthode.

Cette seconde voie d'accès qui permet donc de passer d'un amino-alcool à l'acide de condensation en carbone immédiatement supérieure correspond au schéma réactionnel ci-dessous :



Bien que comportant deux étapes supplémentaires par rapport au premier processus, cette méthode d'obtention des amino-acides à partir des phényl-acétonitriles substitués, présente un intérêt certain pour la préparation des amino-6 hexanoïques. En effet, comme nous l'avons indiqué dans la première partie, les rendements de la condensation du bromo-1 chloro-3 propane (méthode B) sur le phényl acétonitrile substitué sont nettement supérieurs à ceux obtenus en condensant le dichloro ou dibromobutane (méthode A).

PARTIE EXPERIMENTALE

*Oxydation
des acétamido-alcools.*

A. METHODE NE CHANGEANT PAS LA LONGUEUR DE LA CHAÎNE CARBONÉE.

1. Préparation du complexe $\text{CrO}_3, 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$

Nous avons suivi pour cette préparation la technique mise au point par G.I. POOS et ses collaborateurs (8). L'oxydation de l'alcool étant réalisée "in situ", sans isolation du complexe $\text{CrO}_3, 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, les quantités préparées seront fonction de la quantité d'alcool à oxyder, à raison de trois moles de complexe pour une mole d'alcool.

Dans un erlenmeyer de 250 cm^3 , on introduit, sous agitation magnétique

- 60 g de pyridine sèche (distillée sur potasse)
- puis, par portions d'1 g environ et sous bonne agitation, 6 g (0,06 mole) de CrO_3 .

La température est maintenue inférieure à 30°C par refroidissement dans un bain d'eau glacée. Au début de l'addition, l'anhydride chromique se dissout dans le milieu puis, petit à petit, apparaît le

précipité jaune du complexe. Lorsque tout le CrO_3 est ajouté, l'erlenmeyer est muni d'une ampoule desséchante et l'agitation maintenue pendant un quart d'heure, pour parfaire la réaction avant d'effectuer l'oxydation.

Pour éviter que le milieu ne s'enflamme, quelques précautions sont nécessaires, à savoir :

- ajouter l'anhydride chromique par petites quantités à la pyridine et non l'inverse,
- opérer sous bonne agitation.

2. Oxydation des acétamido-alcools 18

A la précédente suspension pyridinique de complexe CrO_3 , $2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, on ajoute en une seule fois, 0,02 mole d'acétamido-alcool en solution dans 30 cm^3 de pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure, puis laissé au repos une vingtaine d'heures. Au bout de ce laps de temps apparaît un abondant précipité brun.

Après élimination sous vide au bain-marie, de la majeure partie de la pyridine, le précipité est filtré, abondamment lavé par un mélange éther-benzène avant d'être repris par de l'eau. La phase aqueuse est traitée plusieurs fois par un mélange éther-benzène. Les émulsions sont brisées au mieux par addition de quelques cm^3 d'acide chlorhydrique au 1/2 ou par addition de NaCl .

Les solutions organiques réunies sont lavées à l'eau avant d'être épuisées par une solution de carbonate de sodium :

- la phase carbonatée, par addition d'acide chlorhydrique, laisse précipiter l'acide-acétamide. Celui-ci, filtré, lavé, est ensuite purifié par recristallisation dans un mélange hydroalcoolique à 60 % d'éthanol.

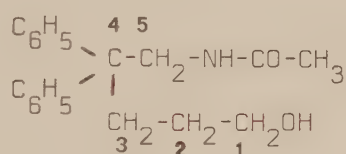
Le tableau XXII donne les caractéristiques de ces acides-acétamides. Les rendements sont de 60 à 70 %, sauf pour les acétamido-pentanoïques, pour lesquels ils sont respectivement de :

- 20 % (R = C₆H₅)
- 10 % (R = C₆H₅CH₂)

L'étude spectroscopique a été réalisée sur le composé 19
R = C₆H₅ et n = 3.

IR (suspension dans le nujol) : $\nu_{C=O}$ acide = 1712 cm⁻¹
 $\nu_{C=O}$ amide = 1625 cm⁻¹

RMN :



Protons	2	CH ₃	3 et OH	1	5	NH	C ₆ H ₅
δ ppm	1,12-1,32	1,83	1,97-2,17	3,41-3,62	3,92-4,07	5,05	7,06-7,37
Caractéristiques du signal	m 2H	s 3H	m 3H	t 2H J = 5,3Hz	d 2H J = 8 Hz	s élargi 1H	m 10H

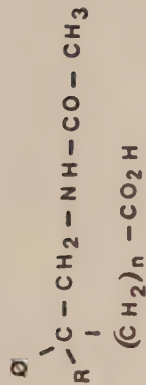
- La phase éthéro-benzénique, après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium anhydre et élimination des solvants, laisse un résidu pâteux. Celui-ci est repris par l'éther. Après filtration du précipité obtenu, la distillation de l'éther permet de récupérer le produit de départ non oxydé (5 % environ).

La partie insoluble dans l'éther est alors lavée abondamment à l'éthanol à 80 %. Une fraction de celle-ci ne peut être solubilisée et correspond à la pipéridone.

Par dilution, la phase alcoolique laisse précipiter l'hydroxy-pipéridine.

TABLEAU XXII

Acétamido-acides 19

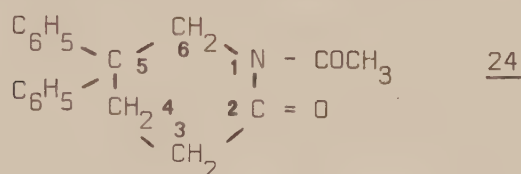


n	R	F° C	Formule	C %		H %		N %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
3	C_6H_5 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	187	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	73,29	73,21	6,80	6,42	4,50	4,36
		200	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	73,82	73,46	7,12	7,11	4,31	4,69
4	C_6H_5 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	200	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	73,82	73,54	7,12	7,06	4,31	4,47
		202	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	74,31	73,73	7,42	7,27	4 13	3,98
5	C_6H_5 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	206-207	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	74,31	74,20	7,42	7,40	4,13	4,39
		166	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$	74,76	74,64	7,70	7,62	3,96	3,62

Ce traitement n'est effectué que dans le cas des acétamido-pentanol. Les dérivés cycliques n'ont pu être isolés, comme nous l'avons déjà signalé, lors de l'oxydation des acétamido-hexanols et heptanols.

On obtient les produits suivants :

- acétyl-1 diphényl-5,5 pipéridone-2



Après recristallisation dans le tétrahydrofurane ce composé présente les caractéristiques suivantes :

F = 143-144° ; Rdt = 10 %

Analyse : Calculé % C 77,79 H 6,53 N 4,77

Trouvé % 77,90 6,58 4,70

IR (suspension solide dans le nujol) $\nu_{C=O} = 1684 \text{ cm}^{-1}$

RMN (solution dans le DMSO à 100°) :

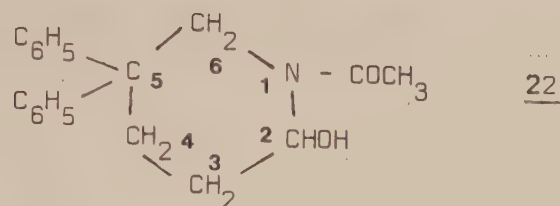
Protons	CO-CH ₃	3 - 4	6	C ₆ H ₅
δ ppm	2,28	2,36-2,64	4,24	7, -7,24
Caractéristiques du signal	s 3H	m 4H	s 2H	m 10H

- acétyl-1 benzyl-5 phényl-5 pipéridone-2

Obtenu en faible quantité et caractérisé par son spectre infrarouge ce composé est identique à celui de l'acétyl-1 benzyl-3 phényl-3 pipéridone-2 obtenu soit par oxydation de l'hydroxy-pipéridine, soit par cyclisation de l'acétamido-acide.

IR : $\nu_{C=O} = 1690 \text{ cm}^{-1}$

- acétyl-1 hydroxy-2 diphényl-5,5 pipéridine



Après deux recristallisations dans un mélange hydroalcoolique à 50 % d'éthanol, il fond à 201-202°. Rendement 30 %.

Analyse : Calculé % C 77,26 H 7,17 N 4,74

Trouvé % 77,29 7,15 4,60

IR (suspension dans le nujol) : $\nu_{C=O} = 1612 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{OH} = 3225 \text{ cm}^{-1}$

(solution dans CHCl_3) : $\nu_{C=O} = 1632 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{OH} = 3390 \text{ cm}^{-1}$

RMN (solution dans le DMSO deutérié à température ambiante).

Protons	4	CO-CH ₃	3	6a	6b	2	OH	C ₆ H ₅
δ ppm	1,2 - 2	2,06	2,3-2,7	2,76-3,04	4,92-5,20	5,3	5,7-5,9	7-7,2
Caractéristiques du signal	m 2H	s 3H	m 2H	d 1H $J_{a-b} = 13,3 \text{ Hz}$	d 1H	s 1H	d 1H	m 10H

- acétyl-1 hydroxy-2 benzyl-5 phényl-5 pipéridine

Deux recristallisations dans un mélange hydroalcoolique à 50 % d'éthanol ont également été nécessaires pour ce composé.

F = 185° ; Rdt = 20 %

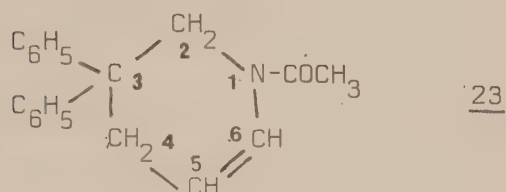
Analyse : Calculé % C 77,64 H 7,49 N 4,52

Trouvé % 77,51 7,25 4,55

IR (suspension dans le nujol) : $\nu_{C=O} = 1620 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{OH} = 3220 \text{ cm}^{-1}$

Déshydratation des hydroxypipéridines

- Acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 diphényl-3,3 pyridine



L'hydroxy-pipéridine 24 est chauffée pendant quelques minutes avec un léger excès d'anhydride acétique puis ce dernier est éliminé par ébullition avec quelques cm³ d'alcool absolu. Après légère dilution, l'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 diphényl-3,3 pyridine précipite. Après filtration il est purifié par recristallisation dans un mélange eau-éthanol.

F = 92° ; Rendement pratiquement quantitatif.

Analyse : Calculé % C 82,28 H 6,90 N 5,05

Trouvé % 82,19 6,79 5,09

IR (suspension dans le nujol) : 1666 cm⁻¹ et 1640 cm⁻¹

RMN (solution dans le DMSO deutérié à 130° à température ambiante le produit se présente sous deux conformères).

protons	CO-CH ₃	4	2	5	6	C ₆ H ₅
δ ppm	2,04	2,92-3,04	4,39	5,11-5,31	6,81-7,02	7,41
Caractéristiques du signal	s 3H	m 2H J ₄₋₅ = 4,5 Hz	s 2H	m 1H J ₅₋₆ = 9 Hz	d 1H	m 10H

- Acétyl-1 benzyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 phényl-3 pyridine

Préparé selon la même technique ce composé se présente sous forme d'huile visqueuse non distillable caractérisée par son spectre IR : 1664 cm⁻¹ et 1640 cm⁻¹.

Oxydation des hydroxy-pipéridines

La technique de l'oxydation est identique à celle utilisée pour les acétamido-alcools, la proportion de complexe étant également de 3 pour 1 par rapport à la quantité d'alcool à oxyder.

Après évaporation des solvants, le précipité obtenu est recristallisé dans le tétrahydro-furanne.

Caractéristiques des composés obtenus :

- Acétyl-1-diphényl-5,5-pipéridone-2 24

Après recristallisation dans le tétrahydro-furanne, le point de fusion du mélange avec la pipéridone obtenue directement ne présente aucune variation.

F = 143-144°

- Acétyl-1-benzyl-5-phényl-5-pipéridone-2

Après recristallisation dans le tétrahydro-furanne,

F = 170°

Analyse : Calculé % C 78,15 H 6,88 N 4,55

Trouvé % 78,13 7,00 4,46

IR (suspension dans le nujol) $\nu_{C=O} = 1690 \text{ cm}^{-1}$

3. Hydrolyse des acétamido-acides. Préparation des amino-acides et de leurs dérivés.

3 g d'acétamido-acide, en solution dans 20 cm³ de glycol, sont additionnés de 6 g de potasse, dissous dans 5 à 6 cm³ d'eau. Le mélange est chauffé, à reflux, une soixantaine d'heures. Après reprise par l'eau du milieu réactionnel, l'amino-acide est obtenu par addition lente d'acide chlorhydrique jusqu'à pH voisin de 6, pour lequel se produit la précipitation. Si le précipité se solubilise par excès d'acide, il réapparaît par addition de quelques gouttes de soude.

Les amino-acides, après filtration, sont recristallisés dans l'eau ce qui permet d'éliminer la silice qui constitue la principale impureté. Ils se présentent en général sous forme de cristaux floconneux. Certains cristallisent avec une demi ou une molécule d'eau. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau XXIII.

- Bromhydrates des amino-acides 21

L'acide-amino (1 g) est additionné d'acide bromhydrique à 48 % (5 cm³). Après quelques minutes de chauffage, le produit se dissout, l'excès d'acide est évaporé et le produit restant est repris par de l'éther. Après filtration, le bromhydrate est recristallisé dans l'eau.

Le tableau XXIV rassemble les constantes de ces bromhydrates.

- Préparation de la diphényl-5,5 pipéridone-2 27

L'acide-amino-pentanoïque est chauffé quelques minutes jusqu'à fusion, puis repris par l'éther et recristallisé dans l'éther.

Caractéristiques de cette pipéridone :

R = C₆H₅ ; F = 166° ; Rdt = 90 %

Analyse : Calculé % C 81,27 H 6,77 N 5,57

Trouvé % 81,82 6,81 5,39

IR (suspension dans le nujol) : $\nu_{C=O} = 1694 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{NH} = 3680 \text{ cm}^{-1}$

RMN (solution dans CDCl₃) :

Protons	3 et 4	6	C ₆ H ₅ NH
δ ppm	2,16 et 2,59	3,73	7,07
Caractéristiques du signal	2t 2H J = 6 Hz	s 2H	m 11H

- Préparation de l'acétyl-1-diphényl-5,5-pipéridone-2

Le lactame 27 est chauffé quelques minutes avec de l'anhydride acétique. Après élimination de l'anhydride acétique en excès, le résidu est repris par de l'éther et recristallisé dans l'acétone ou le tétrahydrofuranne. Rdt : 90 %.

Cet acétyl pipéridone présente un point de fusion de mélange, non abaissé avec le composé obtenu directement au cours de l'oxydation de l'acétamido-alcool ou de l'hydroxy-pipéridine.

TARLEAU XXIII
 Amino-acides 20

$$\begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{NH}_2 \\ | \\ (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{CO}_2\text{H} \end{array}$$

n	R	F°C	Formule	C %		H %		N %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
3	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ CH ₂	181	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ *	71,06	71,29	7,36	7,17	4,87	4,47
		224 (dec)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	76,29	75,83	7,47	6,98	4,94	4,89
4	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ CH ₂	228 (dec)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	76,29	76,21	7,47	7,37	4,94	4,82
		210 (dec)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂	76,73	76,49	7,79	7,62	4,71	4,70
5	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ CH ₂	190 (dec)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂	76,73	76,45	7,79	7,63	4,71	4,56
		192 (dec)	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂	77,14	77,39	8,09	7,82	4,50	4,23

* cristallise avec une molécule d'eau.
 $\nu_{\text{OH}} = 3392 \text{ cm}^{-1}$

TABLEAU XXIV

Bromhydrates des amino-acides 21 $\begin{array}{c} \delta \\ \text{R} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{NH}_3 \text{Br}^- \\ | \\ (\text{CH}_2)_{n-1} - \text{CO}_2\text{H} \end{array}$

n	R	F°C	Formule	C %		H %		N %	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
4	C ₆ H ₅	260	C ₁₈ H ₂₂ NO ₂ Br	59,35	59,21	6,09	6,14	3,84	4,06
	C ₆ H ₅ CH ₂	144 dec*	C ₁₉ H ₂₅ NO _{2,5} Br	58,92	59,03	6,50	6,43	3,62	3,83
5	C ₆ H ₅	250 dec	C ₁₉ H ₂₄ NO ₂ Br	60,32	60,26	6,39	6,34	3,70	3,54
	C ₆ H ₅ CH ₂	163*	C ₂₀ H ₂₇ NO _{2,5} Br	59,85	59,46	6,78	6,58	3,49	3,54

* cristallisent avec une demi-molécule d'eau.

4. Cyclisation des acétamido-acides. Obtention des acétyl-pipéridones.

L'acétamido-acide est chauffé pendant cinq minutes avec un excès d'anhydride acétique. Ce dernier est éliminé par addition d'éthanol. Après refroidissement et légère dilution le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans le tétrahydrofuranne.

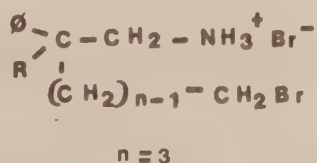
Les caractéristiques de ces composés sont identiques à celles des acétyl-pipéridones 24 obtenues ci-dessus :

Acétyl-1 diphenyl-5,5 pipéridone-2, F = 143-144°

Acétyl-1 benzyl-5,5 phényl-5 pipéridone-2, F = 170°

B. METHODE ALLONGEANT LA CHAÎNE CARBONÉE

Cette méthode a été mise au point pour l'obtention de l'acétamido-6 diphenyl-5,5 hexanoïque à partir du bromhydrate de la diphenyl-2,2 bromo-5 pentylamine



16

dont la préparation a été décrite au chapitre précédent.

1. Blocage de la fonction amine

Au bromhydrate de la diphényl-2,2 bromo-5 pentylamine (11 g) en solution dans le benzène on ajoute la quantité stoechiométrique d'anhydride acétique. Après une demi-heure de chauffage à reflux, le benzène est distillé et l'anhydride en excès est éliminé par addition d'alcool absolu. L'acétamide 28 précipite par dilution. Il est recristallisé dans un mélange hydroalcoolique à 60 % d'éthanol.

F = 152-153° ; Rdt = 30 %

Analyse : Calculé % C 63,34 H 6,16 N 3,89

Trouvé % 63,64 6,25 3,43

IR (suspension solide dans le nujol) : $\nu_{C=O} = 1644 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{NH} = 3300 \text{ cm}^{-1}$

2. Substitution de Br par CN

A une solution de 3 g de cyanure de potassium dans 10 cm³ de diméthylsulfoxyde (DMSO) chauffée vers 60°, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation, une solution de 10 g de 28 dans 10 cm³ de DMSO. L'agitation et le chauffage sont maintenus pendant une heure puis le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée.

Le précipité de 29 obtenu, filtré, lavé à l'eau, est recristallisé dans l'éthanol à 95°. L'opération s'effectue avec un rendement de 82 %. F = 106°.

Analyse : Calculé % C 78,40 H 7,24 N 9,14

Trouvé % 78,53 7,13 9,47

IR (suspension solide dans le nujol) : $\nu_{C=O} = 1643 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{C\equiv N} = 2235 \text{ cm}^{-1}$

3. Préparation de l'acide-acétamide

Le composé 29 (7 g) dissous dans 50 cm³ d'alcool est additionné d'une solution de 7 g de potasse dans 20 cm³ d'eau. Après un reflux d'une heure, l'alcool est éliminé, le résidu versé dans l'eau et acidifié. L'acide-acétamide précipite. Filtré et lavé à l'eau, il est purifié par

recristallisation dans un mélange eau-éthanol.

Le point de fusion du mélange avec l'acide-acétamide obtenu par la première méthode, n'est pas abaissé.

F = 200°

Analyse :

Calculé %	C 73,82	H 7,12	N 4,30
Trouvé %	73,83	6,96	4,45

4. Préparation de l'acide-amino

L'acide-amino s'obtient par hydrolyse avec la potasse glycolique selon la méthode A.

BIBLIOGRAPHIE

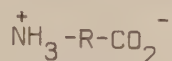
- (1) L. WALTER et R. BARY
U.S. Pat., 1950, n° 2524643.
Chem. Abstr., 1951, 45, 7154 C.
- (2) E. TAGMAN, E. SURY et K. HOFFMANN
Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 185.
- (3) E. TESTA, L. FONTANELLA et V. ARESI
Ann., 1964, 676, 151.
- (4) F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU
Bull. Soc. Chim., 1963, 2175.
- (5) F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU
Bull. Soc. Chim., 1965, 2270.
- (6) G. RENON
Diplômes d'Etudes Supérieures, Rennes, juillet 1959.
- (7) H.H. SISLER, J.D. BUSH et O.E. ACOONTIUS
J. amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3827.
- (8) G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER et C.H. SARETT
J. amer. Chem. Soc., 1953, 75, 422.
- (9) W.A. WATERS
Quarterly Reviews, 1958, 12, 277
- (10) R. BRESLOW
*"Mécanismes des réactions organiques",
Ediscience, Paris, 1970, p. 228.*
- (11) J.R. HOLUM
J. Org. Chem., 1961, 26, 4814.
- (12) J.C. COLLINS
Tetrahedron Letters, 1968, 30, 3363.
- (13) W.G. DAUBEN, M. LORBER et D.S. FULLERTON
J. Org. Chem., 1969, 34, 3587.
- (14) R. RATELIFFE et R. RODEHORST
J. Org. Chem., 1970, 35, 4000.
- (15) M. FETIZON, Y. HENRY, N. MOREAU,
Tetrahedron, 1973, 29, 1011.
- (16) G.S. HAMMOND,
*Steric effects in organic chemistry
J. Wiley & Sons inc., New-York, 1956, p. 468.*

- (17) E.L. ELIEL,
"Stereochemistry of carbon compounds",
Mc Graw, Hill Book Company Inc, 1964, p. 197.
- (18) N.L. ALLINGER et V. ZALKOW
J. Org. Chem., 1960, 25, 701.

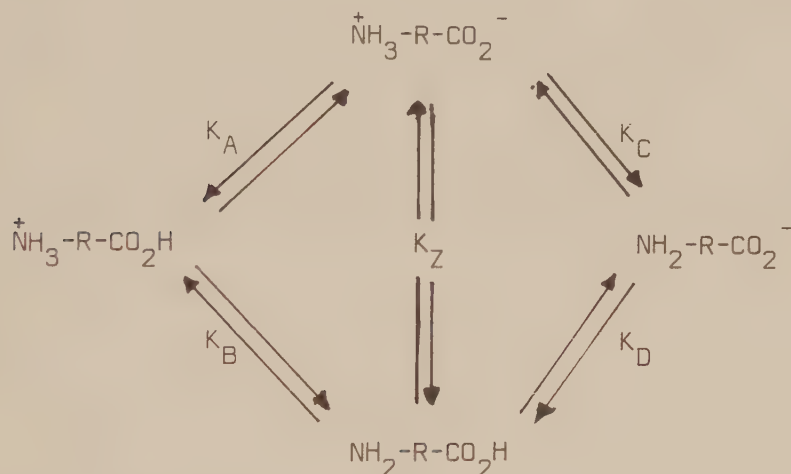
QUATRIEME PARTIE

*IONISATION DES AMINO-ACIDES,
DETERMINATION DE LEURS CONSTANTES D'ACIDITE.*

Les études spectroscopiques, par IR plus particulièrement, montrent qu'à l'état solide, les amino-acides, du moins en série aliphatique, existent de façon nettement prépondérante, sous la forme bipolaire



ou "Zwitterion". Il en est de même en solution. Ainsi, pour l'acide γ-amino-butyrique, le rapport du nombre d'ions bipolaires au nombre de molécules neutres est d'environ 300 000 (1)(2). Mais en fait, ces amino-acides en solution répondent à l'ensemble des équilibres représentés ci-dessous :



auxquels correspondent les constantes d'équilibre K_A K_B K_C K_D K_Z , telles que :

$$K_A = \frac{\{\text{H}_3\text{O}^+\}\{^+\text{NH}_3\text{-R-CO}_2^-\}^*}{\{^+\text{NH}_3\text{-R-CO}_2\text{H}\}}$$

$$K_B = \frac{\{\text{H}_3\text{O}^+\}\{\text{NH}_2\text{-R-CO}_2\text{H}\}}{\{^+\text{NH}_3\text{-R-CO}_2\text{H}\}}$$

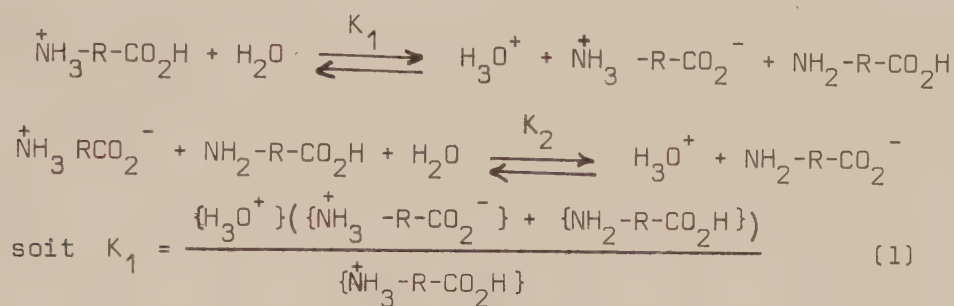
$$K_C = \frac{\{\text{H}_3\text{O}^+\}\{\text{NH}_2\text{-R-CO}_2^-\}}{\{^+\text{NH}_3\text{-R-CO}_2^-\}}$$

$$K_D = \frac{\{\text{H}_3\text{O}^+\}\{\text{NH}_2\text{-R-CO}_2^-\}}{\{\text{NH}_2\text{-R-CO}_2\text{H}\}}$$

$$K_Z = \frac{\{^+\text{NH}_3\text{-R-CO}_2^-\}}{\{\text{NH}_2\text{-R-CO}_2\text{H}\}}$$

* Les symboles {} représentent les activités.

Ces différentes constantes K_A , K_B , K_C , K_D sont toutes relatives à des espèces chimiques qui ne peuvent être distinguées par des méthodes de titrage. Celles-ci ne permettent en effet de calculer que les constantes K_1 et K_2 relatives aux équilibres suivants :



$$K_2 = \frac{\{\text{H}_3\text{O}^+\}\{\text{NH}_2-\text{R}-\text{CO}_2^-\}}{\{\text{NH}_3^+-\text{R}-\text{CO}_2^-\} + \{\text{NH}_2-\text{R}-\text{CO}_2\text{H}\}} \quad (2)$$

les constantes "microscopiques" K_A , K_B , K_C , K_D étant reliées aux constantes "macroscopiques" K_1 et K_2 par les équations :

$$\begin{aligned} K_1 &= K_A + K_B \\ K_2 &= \frac{K_C K_D}{K_C + K_D} \quad \text{ou} \quad \frac{1}{K_2} = \frac{1}{K_C} + \frac{1}{K_D} \end{aligned}$$

avec d'autre part :

$$K_Z = \frac{K_A}{K_B} = \frac{K_D}{K_C}$$

Ces constantes K_1 et K_2 peuvent être déterminées soit par des mesures spectroscopiques soit par des dosages potentiométriques.

La spectrophotométrie UV, qui se révèle être la méthode de choix pour les phénylglycines, les acides amino-benzoïques et en général pour les amino-acides, dont la formule présente une conjugaison, reste d'un emploi délicat pour les composés ne présentant pas d'absorption en UV, car elle nécessite, dans ce cas, l'addition d'un couple acide-base opaque servant d'indicateur (3)(4)(5).

Quant aux méthodes potentiométriques généralement utilisées, elles consistent en la détermination des constantes d'ionisation à diverses forces ioniques. Celles-ci sont maintenues constantes par addition de quantités importantes de NaCl ou KCl. Par différentes mesures, il est possible de tracer la courbe $K = f(I)$, I étant la force ionique du milieu. Une extrapolation à force ionique nulle fournit la valeur de K . Mais il est à noter que cette extrapolation s'avère souvent délicate et imprécise et que de plus, les deux constantes ne peuvent être déterminées sur la même solution. En effet K_1 se déduit des mesures de pH d'une solution contenant à la fois l'ion dipolaire, le chlorhydrate de l'acide-amino et un excès de NaCl, tandis que la détermination du pH d'une solution d'acide-amino, de son sel de sodium et d'une quantité relativement importante de NaCl, fournit K_2 (6 à 14).

Du fait qu'un halohydrate d'acide-amino, en solution, peut être considéré comme un diacide dont l'une des fonctions est un acide cationique, nous avons pensé appliquer, par analogie, à ce type de composés, la méthode de SPEAKMAN (15), étendue aux diacides dissymétriques par H. LE MOAL (16). Cette méthode déjà envisagée par d'autres auteurs (17) présente l'avantage de permettre la mesure de K_1 et K_2 dans une même expérience donc dans des conditions rigoureusement identiques.

Le procédé consiste à doser par de la soude titrée un volume V donné d'une solution de chlorhydrate de l'acide-amino et à mesurer le pH après chaque addition.

Désignons par

a : la concentration molaire en chlorhydrate d'acide-amino

$b = (Na^+)^*$: la concentration molaire en soude

(H_3O^+) : la concentration en ions H_3O^+

On vérifie que la relation établie par SPEAKMAN pour les diacides $X = K_1Y + K_1K_2$ s'applique dans le cas des acides-amino.

* les symboles $()$ représentent les concentrations.

Les conditions d'équilibre et de neutralité s'écrivent, comme dans le cas d'un diacide dissymétrique :

$$a = \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2^- \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \},$$

$$\{ \text{Na}^+ \} + \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + \{ \text{H}_3\text{O}^+ \} = \{ \text{Cl}^- \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \} + \{ \text{OH}^- \}$$

$$\{ \text{Na}^+ \} = b$$

$$\{ \text{Cl}^- \} = a$$

$$b + \{ \text{H}_3\text{O}^+ \} + \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} = a + \{ \text{OH}^- \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \}$$

$$\{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} - \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \} = a - b - \{ \text{H}_3\text{O}^+ \} + \{ \text{OH}^- \}$$

Posons :

$$L = b + \{ \text{H}_3\text{O}^+ \} - \{ \text{OH}^- \} = \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2^- \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + 2\{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \}$$

$$M = a - b - \{ \text{H}_3\text{O}^+ \} + \{ \text{OH}^- \} = \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} - \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \}$$

$$N = 2a - b - \{ \text{H}_3\text{O}^+ \} + \{ \text{OH}^- \} = 2\{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2^- \}$$

Désignons par :

$-f_0$ le coefficient d'activité d'une molécule neutre
ou d'un ion bipolaire

$-f_1$ le coefficient d'activité d'un ion monovalent

On montre que :

$$\{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2^- \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + 2\{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \} = Lf_1$$

$$\{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} - \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2^- \} = Mf_1$$

$$2\{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + \{ \text{NH}_2 - \text{R} - \text{CO}_2\text{H} \} + \{ \text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{CO}_2^- \} = Nf_1$$

Ces expressions conduisent à l'équation :

$$\{H_3O^+\}^2 \frac{L}{N} = K_1 K_2 + \{H_3O^+\} K_1 \frac{M}{N}$$

d'où en posant :

$$X = \{H_3O^+\}^2 \frac{L}{N}$$

$$Y = \{H_3O^+\} \frac{M}{N}$$

On tire

$$X = K_1 Y + K_1 K_2$$

formule analogue à celle de SPEAKMAN pour les diacides. Les coefficients d'activité s'éliminant, la relation se trouve simplifiée dans le cas des acides cationiques.

La mesure du pH et les calculs de X et de Y permettent de tracer la droite $X = K_1 Y + K_1 K_2$ et de déterminer K_1 et K_2 , en faisant certaines approximations conformément aux suggestions de SPEAKMAN à savoir :

1. confondre $\{H_3O^+\}$ avec (H_3O^+) dans les expressions de L, M et N
2. négliger (OH^-) devant (H_3O^+) dans toute la région acide et inversement négliger (H_3O^+) devant (OH^-) dans la région basique
3. assimiler le rapport $\frac{f_0}{f_1}$ à 1 ce qui revient en fait à ne pas tenir compte des coefficients d'activité.

L'étude de la précision de la méthode a été faite par H. LE MOAL (16) à partir de la relation de SPEAKMAN. Ses conclusions conduisent à prendre des valeurs de (H_3O^+) correspondant à des valeurs de b voisines de $\frac{a}{2}$ et $\frac{3a}{2}$ c'est-à-dire au voisinage de chaque demi-neutralisation.

Ces mesures potentiométriques nous ont fourni les constantes "macroscopiques" K_1 et K_2 . La détermination des constantes "microscopiques" K_A , K_B , K_C , K_D , K_Z exige la connaissance d'au moins l'une de ces constantes. Diverses méthodes ont été utilisées pour tenter de résoudre ce problème.

Dans le cas des diacides carboxyliques, BARTON (18) (19) a proposé de prendre pour K_A ou K_B la valeur de la constante de dissociation de l'un des monométhylesters du diacide. Cette proposition suppose que le remplacement d'un groupe carboxylique par un groupe méthoxy carbonyle ne modifie pas la dissociation de l'autre carboxyle. Mais dans le cas des diacides dissymétriques H. LE MOAL (16) a montré que l'hypothèse de BARTON n'était pas susceptible de généralisation.

Pour les amino-acides, BJERRUM et EBERT (20) (21) ont estimé K_Z en se basant sur l'hypothèse émise par WEGSHEIDER (22) qui identifie K_B à la constante de dissociation de l'ester. Des doutes sur la validité de l'hypothèse de WEGSHEIDER ont été émis par ROBINSON et BIGGS (23) dans le cas des acides amino-benzoïques.

D'autre part, BRYSON, DAVIES, SERJEANT (4) ont montré que l'hypothèse d'EBERT-WEGSHEIDER selon laquelle un groupe méthoxycarbonyle exerce le même effet qu'un groupe carboxylique sur la dissociation du groupe NH_3^+ , n'était pas justifiée dans le cas des phénylglycines, ni chaque fois qu'une liaison hydrogène peut s'établir entre le solvant et l'hydrogène carboxylique, ce qui est le cas pour les amino-acides étudiés.

Dans certains cas, le problème a pu être résolu par spectrométrie en assimilant les spectres UV (4) (24) des amino-acides neutres à ceux de leurs esters d'une part et les spectres UV des Zwitterions à ceux des esters cationiques d'autre part. Dans le cas des amino-acides contenant un groupement sulfhydryque, EDSALL (25) a déterminé les constantes microscopiques de la cystéine par spectrométrie RAMAN et UV au prix de difficultés techniques considérables d'une part et sans garantie de précision d'autre part.

Dans le cas présent, à partir :

- du spectre IR caractérisé par
 - . l'absence de bande NH_2 et OH
 - . l'absence de bande CO_2H
- des propriétés physiques, notamment
 - . L'insolubilité dans les solvants organiques
 - . la solubilité dans l'eau,

nous pouvons conclure à la nature fortement Zwitterionique des amino-acides étudiés et assimiler

$$\begin{array}{l} \text{et} \quad K_1 \text{ à } K_A \\ \quad \quad K_2 \text{ à } K_C \end{array}$$

RESULTATS

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XXV.

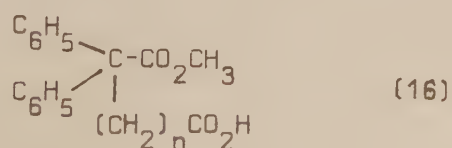
TABLEAU XXV

	K_1	pK_1	K_2	pK_2
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$	4,24	$4,28 \cdot 10^{-10}$	9,37
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$6,05 \cdot 10^{-5}$	4,22	$2,85 \cdot 10^{-10}$	9,54
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$3,82 \cdot 10^{-5}$	4,42	$3,96 \cdot 10^{-10}$	9,40
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \\ \\ (\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$3,72 \cdot 10^{-5}$	4,43	$2,02 \cdot 10^{-10}$	9,69

Au vu de ces résultats, nous pouvons tirer quelques conclusions quant à l'influence des divers groupements.

Influence de $-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$

L'effet inducteur négatif très important du groupe $-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ sur l'ionisation du groupe carboxylique se déduit du tableau XXVI, qui rassemble les pK des monoesters des diacides carboxyliques du type



et ceux des amino-acides

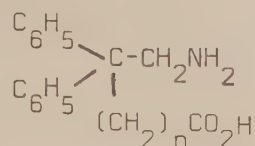


TABLEAU XXVI

	K_1	pK_1		K_1	pK_1
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \diagup \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$	4,24	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \diagup \\ \\ (\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$3,82 \cdot 10^{-5}$	4,42
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \diagdown \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \diagup \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$1,44 \cdot 10^{-5}$	4,84	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \diagdown \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \diagup \\ \\ (\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$1,08 \cdot 10^{-5}$	4,97

Le renforcement de l'acidité du groupe carboxylique des amino-acides s'explique par la stabilité du "Zwitterion" par rapport à la forme neutre déjà mise en évidence par les spectres Infra-Rouge. Cette stabilité est d'autant plus grande que la distance entre les groupes NH_3^+ et CO_2^- est faible, le transfert électronique s'effectuant par l'intermédiaire du solvant.

Influence de la disubstitution

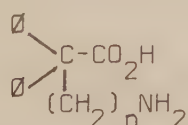
Le remplacement de deux atomes d'hydrogène géminaux par deux groupements phényles se traduit par une augmentation de la constante de dissociation plus ou moins sensible selon les positions respectives des substituants et des groupements fonctionnels ainsi que le montre le tableau XXVII.

TABLEAU XXVII

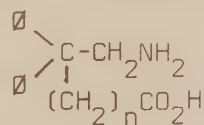
	K_1	pK_1	K_2	pK_2
$NH_2-(CH_2)_5-CO_2H$	$3,71 \cdot 10^{-5}$	4,43	$1,74 \cdot 10^{-11}$	10,76
$ \begin{array}{c} C_6H_5 \diagdown \\ C-CH_2NH_2 \\ C_6H_5 \diagup \\ \\ (CH_2)_3CO_2H \end{array} $	$5,8 \cdot 10^{-5}$	4,24	$4,28 \cdot 10^{-10}$	9,37
$ \begin{array}{c} C_6H_5 \diagdown \\ C-NH_2 \\ C_6H_5 \diagup \\ \\ (CH_2)_3CO_2H \end{array} $	$4,90 \cdot 10^{-5}$	4,30	$2,81 \cdot 10^{-9}$	8,55

Sur le groupement carboxylique séparé des substituants "phényle" par 3 ou 4 chaînons $-CH_2-$ l'influence de la disubstitution est relativement faible, tandis qu'elle est beaucoup plus sensible sur le groupe $-NH_3^+$ situé sur le carbone voisin du carbone disubstitué. Elle devient maximale lorsque le groupement fonctionnel et la disubstitution sont portés par le même atome de carbone. Ainsi observe-t-on une différence de 0,6 unités pK entre le pK_1 de l'amino-5 pentanoïque et celui de l'amino-5 diphényl-2,2 pentanoïque et une différence de 2 unités pK entre le pK_2 de l'amino-5 pentanoïque et celui de l'amino-5 diphényl-5,5 pentanoïque.

Le tableau XXVIII établit les comparaisons entre les pK des amino-acides 20 et ceux des amino-acides 37 (26)(27)



37



20

et met en évidence l'effet des substituants.

TABLEAU XXVIII

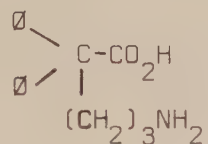
	K_1	pK_1	K_2	pK_2
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{NH}_2 \end{array}$	$2,09 \cdot 10^{-4}$	3,68	$2,88 \cdot 10^{-11}$	10,54
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$5,8 \cdot 10^{-5}$	4,24	$4,28 \cdot 10^{-10}$	9,37
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_4\text{NH}_2 \end{array}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	3,70	$2,24 \cdot 10^{-11}$	10,65
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	$3,82 \cdot 10^{-5}$	4,42	$3,96 \cdot 10^{-10}$	9,40

Les amino-acides 37 ont un pK_1 plus faible tandis que leur pK_2 est plus élevé. Il en résulte pour ces composés un caractère ionique plus marqué, un point isoélectrique légèrement supérieur et un caractère "Zwitterionique" plus grand.

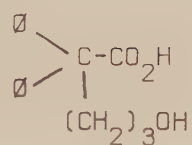
Le remplacement de l'un des groupes $-\text{C}_6\text{H}_5$ par un radical benzyle $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$ se traduit par une légère augmentation des pK (de l'ordre de 0,1 à 0,2 unités pK) ce qui avait déjà été mis en évidence par H. LE MOAL (16).

D'autre part si on considère comme comparables les effets des groupes $-\text{OH}$ et $-\text{NH}_2$, on peut évaluer K_D de l'acide-amino et atteindre les autres constantes microscopiques.

Ainsi en prenant pour la valeur de K_D de l'acide-amino



le K_a de l'acide-alcool



soit $3,09 \cdot 10^{-5}$ on peut évaluer K_C

$$\text{soit} \quad \frac{1}{K_C} = \frac{1}{K_2} - \frac{1}{K_D},$$

$$\frac{1}{K_C} = \frac{1}{2,88 \cdot 10^{-11}} - \frac{1}{3,09 \cdot 10^{-5}}$$

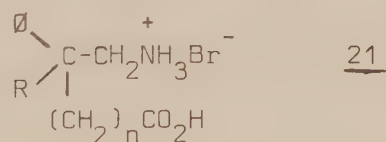
$$\text{d'où} \quad K_C \approx 2,88 \cdot 10^{-11} \text{ et } K_Z \approx 10^6,$$

résultats qui confirment la nature Zwitterionique, annoncée, de l'acide-amino.

PARTIE EXPERIMENTALE

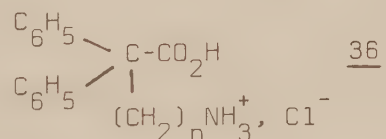
1. Préparation des échantillons

- bromhydrates des amino-acides



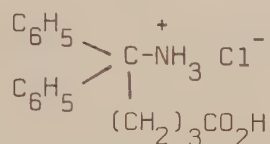
La préparation de ces composés est indiquée dans la troisième partie.

- Chlorhydrates des amino-acides

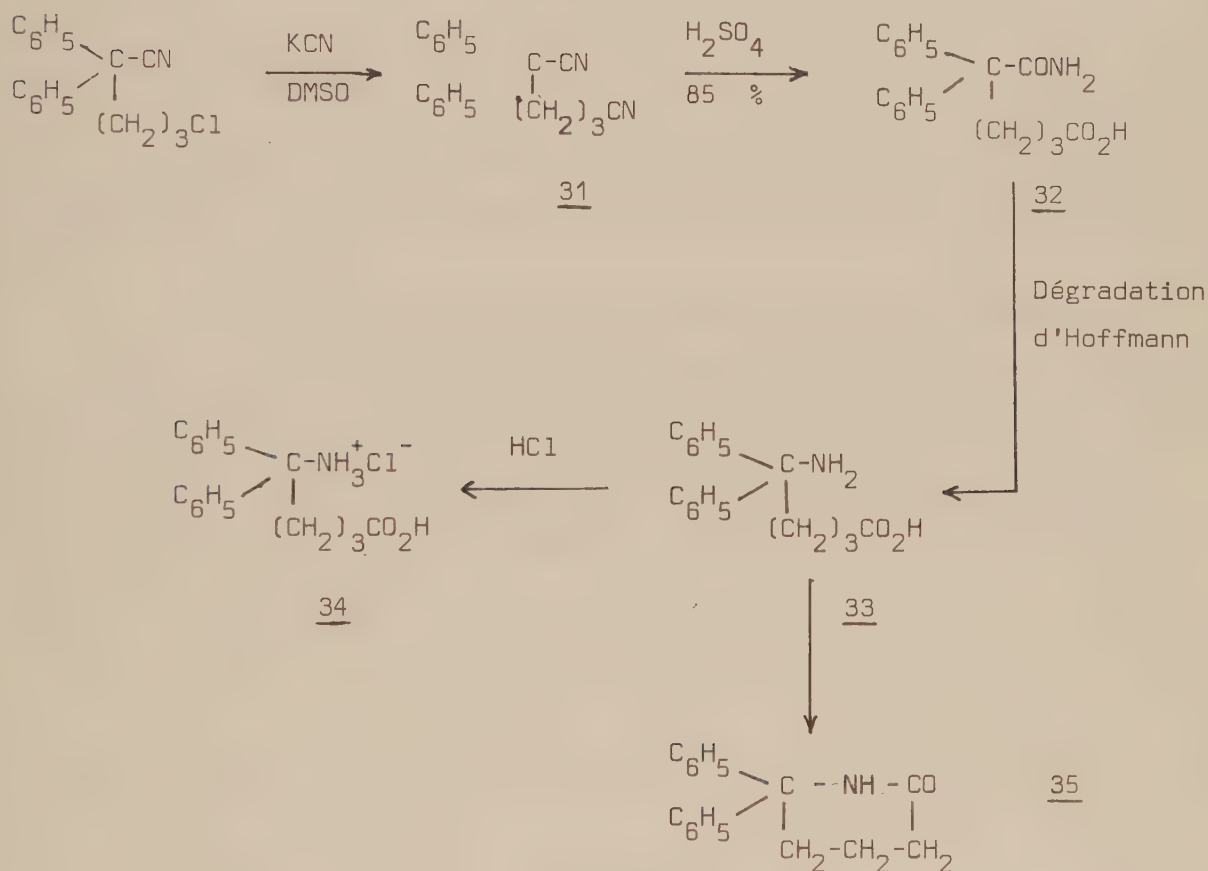


Ces composés ont été préparés au laboratoire, selon la technique mise au point par F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU (26) (27).

- Le chlorhydrate de l'acide-amino



a été préparé par la suite des réactions :



L'acide-amino se cyclise par chauffage en lactame, identique à celui obtenu par J. RABADEUX (28).

- Nitrile 31

Ce composé a été préparé selon la méthode indiquée par F. SALMON-LEGAGNEUR et J. RABADEUX (28).

- Amido-acide 32

4 g du nitrile 31 sont traités à 70-80° pendant deux heures par H₂SO₄ à 85°. Après reprise par l'eau et filtration, l'amido-acide 32 est recristallisé dans l'alcool à 95°. Rendement 80 %, F = 184°.

Analyse : Calc. %	C 72,71	H 6,44	N 4,71
Tr. %	72,33	6,36	4,41

- Amino-acide 33

La méthode est calquée sur celle indiquée par C.F.H. ALLEN et C.N. WOLF (29) pour la transformation du nicotinamide en 3-pyridinamine.

A une solution de 2,4 g de NaOH dans 20 cm³ d'eau, refroidie à 0°, on ajoute, sous agitation, 0,6 cm³ de brome, puis par petites fractions, 3 g d'amido-acide 32. Le mélange est chauffé à 70-80° pendant vingt minutes et amené à pH 6 par de l'acide chlorhydrique concentré. L'amino-acide, qui précipite, est recristallisé dans l'eau. Il cristallise avec une demi-molécule d'eau. Rendement 65 %, F = 196°.

Analyse : Calc. %	C 73,36	H 7,24	N 5,03
Tr. %	73,53	7,20	5,00

Spectre IR : $\nu_{OH} = 3382 \text{ cm}^{-1}$ (suspension dans le nujol).

- Chlorhydrate 34 de l'amino-acide 33

1 g de l'amino-acide 33 est traité par 10 cm³ de HCl concentré. Le précipité obtenu est filtré, lavé et recristallisé dans l'eau.
F = 219° (dec.)

Analyse : Calc. %	C 66,77	H 6,59	N 4,58
Tr. %	66,75	6,50	4,50

- Acide-alcool 9 $R = C_6H_5$ $n = 3$

La préparation de ce composé est indiquée dans la première partie.

2. Titrages électrométriques

Les titrages électrométriques ont été effectués au moyen d'un compensateur Metrohm type E 388 à électrode combinée Philips type CA 13 NS. L'échelle de pH a été contrôlée à $20^\circ C \pm 0,2^\circ C$ avec les tampons pH = 4, pH = 7, pH = 9 d'origine Metrohm définis à 0,02 unités pH.

Le chlorhydrate ou bromhydrate d'acide-amino dissous dans un volume V_o d'eau bidistillée, - la concentration de la solution obtenue étant a_o -, est placé dans une cellule thermostatée à $20^\circ C \pm 0,2^\circ C$ munie d'un dispositif d'agitation magnétique et d'un tube d'amenée d'azote. La soude, de concentration molaire b_o , est introduite par quantités croissantes v au moyen d'une burette à piston Metrohm E 274 au 1/100. Les solutions de soude ont été conservées sous azote.

Désignons, pour cette solution, par a la concentration molaire en bromhydrate ou chlorhydrate d'acide-amino, par b la concentration molaire en soude

$$a = \frac{a_o V_o}{V_o + v}$$

$$b = \frac{b_o v}{V_o + v}$$

Le volume V de la solution a été pris égal à 50 cm^3 . La concentration molaire de la solution de soude était de 0,02. Son titre a été vérifié, avant chaque opération par dosage par une solution d'acide chlorhydrique N/50 et les solutions sont conservées sous azote. Les mesures sont faites sous atmosphère d'azote.

Chaque amino-acide fait l'objet de 3 ou 4 mesures sur des solutions différentes ; la constante d'ionisation K_1 donnée est la moyenne arithmétique de celles obtenues dans les différentes mesures.

L'étude des droites $X = f(Y)$ montre que le terme $K_1 K_2$ est très faible et pratiquement négligeable devant $K_1 Y$. De ce fait l'équation $X = K_1 Y + K_1 K_2$ se réduit à $X = K_1 Y$ au voisinage de la première 1/2 neutralité $K_1 = \frac{X}{Y}$.

La détermination graphique de K_2 s'avère donc illusoire. L'examen des valeurs respectives de X et de Y lors de la seconde neutralisation montre que X est négligeable devant $K_1 Y$. Au voisinage de la demi-neutralisation de la seconde acidité on a pratiquement $K_2 = -Y$.

Comme le laissent d'ailleurs prévoir les courbes de titrage, si la première acidité est relativement forte, la seconde, correspondant à l'acide cationique $-\text{NH}_3^+$ est très faible.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J.T. EDSALL et M.H. BLANCHARD
J. Amer. Chem. Soc., 1933, 55, 2337 et références citées.
- (2) E.J. KING
J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 1006.
- (3) A. BRYSON et R.W. MATTHIEWS
Austral. J. Chem., 1961, 14, 237.
- (4) A. BRYSON, N.R. DAVIES et E.P. SERJEANT
J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1933.
- (5) A. ALBERT et E.P. SERJEANT
"The determination of ionization constants",
Chapman and Hall Ltd, London, 1971, p. 59.
- (6) E.J. KING
"Acid-base equilibria",
Pergamon Press, 1965.
- (7) H.S. HARNED et B.B. OWEN
"The physical chemistry of electrolytic solutions",
Reinhold Publ. Corp., N.Y. 1950, Chapitre 15.
- (8) A. NEUBERGER
Proceedings of the Royal Society of London, 1937, 158, 68.
- (9) E.J. KING et G.W. KING
J. amer. Chem. Soc., 1952, 74, 1212.
- (10) M. MAY et W.A. FELSING
J. amer. Chem. Soc., 1951, 73, 406.
- (11) E.J. KING
J. amer. Chem. Soc., 1945, 67, 2178.
- (12) E.J. KING
J. amer. Chem. Soc., 1951, 73, 155.
- (13) E.J. KING
J. amer. Chem. Soc., 1954, 76, 1006.
- (14) L.M. WALBORSKY et J.H. LANG
J. amer. Chem. Soc., 1956, 78, 4314.
- (15) J.C. SPEAKMAN
J. Chem. Soc., 1940, 855.

- [16] H. LE MOAL
Thèse, Paris, 1953. Ann. Chim., 1953, 12, 8.
- [17] E.J. KING
"Acid-base equilibria"
Pergamon Press, 1965, p. 225.
- [18] D.H.R. BARTON
Nature, 1947, 160, 752.
- [19] D.H.R. BARTON et G.A. SCHNEIDER
J. Chem. Soc., 1948, p. 1197.
- [20] N. BJERRUM
Z. Physik. Chem., 1923, 104, 147.
- [21] L. EBERT
Z. Physik. Chem., 1926, 121, 385.
- [22] R. WEGSHEIDER
Monatsch., 1895, 16, 153.
- [23] R.A. ROBINSON et A.I. BIGGS
Australian. J. Chem., 1957, 10, 128.
- [24] W.R. BENESH et W.J. BENESH
J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 5877.
- [25] J.T. EDSALL
Actualités biochimiques, 1958, 20, 25.
- [26] F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU,
Bull. Soc. Chim., 1963, 2175.
- [27] F. SALMON-LEGAGNEUR et C. NEVEU,
Bull. Soc. Chim., 1965, 2270.
- [28] F. SALMON-LEGAGNEUR et J. RABADEUX,
Bull. Soc. Chim., 1965, 2270.
- [29] C.F.H. ALLEN et C.N. WOLF,
Collective Volume IV,
J. Wiley & Sons Inc., New-York.

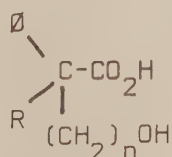
CONCLUSION

Ces recherches ont eu pour but essentiel d'apporter une contribution à la synthèse et à l'étude des acides-alcools, amino-alcools et amino-acides α, α -disubstitués et de leurs principaux dérivés.

Elles peuvent être ainsi résumées :

1. Par condensation du benzoate de bromoéthyle sur les phényl-acétonitriles substitués, suivie d'une hydrolyse acide, on obtient dans les meilleures conditions actuellement connues, les γ -butyrolactones α disubstituées. La facilité de leur cyclisation et la stabilité du cycle lactonique dépendent étroitement de la nature des substituants. L'ouverture du cycle en milieu alcalin conduit, après acidification, aux acides-alcools.

2. La semi-condensation d'un dihalogéno-alcane sur les phényl-acétonitriles substitués, suivie d'une substitution de l'halogène par OH et de l'hydrolyse de la fonction nitrile, constitue une méthode générale de préparation des acides-alcools disubstitués



$$2 \leq n \leq 6$$

Les hydroxy-pentanoïques présentent la particularité de se cycliser en δ -valérolactones.

3. La réduction des nitriles-alcools fournit une voie d'accès facile aux amino-alcools disubstitués. Les réactifs susceptibles d'attaquer les deux fonctions réagissent d'abord sur l'amine puis s'ils sont en excès sur l'alcool. Seuls les amino-pentanol se cyclisent pour donner les pipéridines correspondantes.

4. Après blocage de la fonction amine par l'anhydride acétique l'oxydation de l'acétamido-alcool, par CrO_3 , $2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, conduit à l'acétamido-acide qui, par hydrolyse, libère l'acide-amino. Dans le cas des acétamido-pentanol les différents produits obtenus permettent d'interpréter le processus réactionnel.

Dans les séries supérieures le passage par la fonction aldéhyde n'a pu être mis en évidence du fait de la rapide oxydation de cette dernière.

5. L'application aux acides cationiques de la méthode de Speakman étendue aux diacides dissymétriques par H. LE MOAL, nous a permis de déterminer les constantes macroscopiques K_1 et K_2 de dissociation des acides-amino. Cette détermination exige cependant des approximations et la précision sur K_2 reste faible.

Elle offre toutefois la possibilité d'une comparaison intéressante de l'influence sur K_1 et K_2 de la nature des substituants et de leur position par rapport aux deux groupements fonctionnels. La nature fortement Zwitterionique des acides-amino étudiés, déduite des propriétés physiques, se trouve confirmée par les spectres Infra-Rouge.

6. Enfin, cette étude a mis en évidence l'importance de la position respective des fonctions et des substituants, à la fois sur le phénomène de cyclisation et sur le comportement chimique global des molécules concernées.

En ce sens elle complète un ensemble de travaux effectués au Laboratoire.

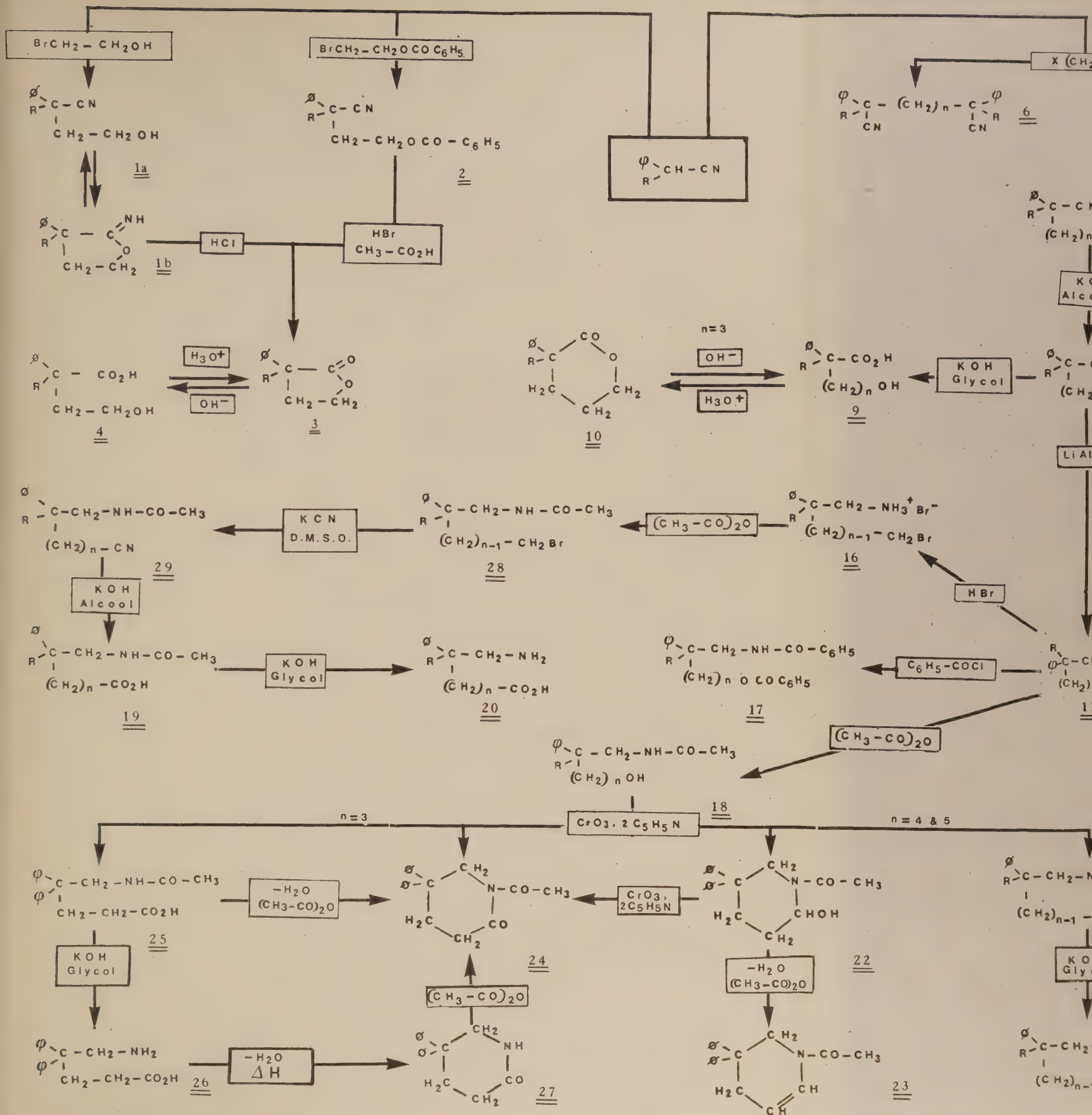


TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	
<i>Synthèse et étude des acides-alcools</i>	6
1. Synthèse de butanols-4 oïques disubstitués en 2,2 et des butyrolactones correspondantes.	8
2. Synthèse d'acides ω -alcools α phénylés substitués.	21
DEUXIEME PARTIE	
<i>Synthèse des amino-alcools et de leurs dérivés.</i>	42
TROISIEME PARTIE	
<i>Oxydation des amino-alcools et obtention des amino-acides.</i>	66
QUATRIEME PARTIE	
<i>Ionisation des amino-acides. Détermination de leurs constantes d'acidités.</i>	103
CONCLUSION	123

VU :
Le Président de la Thèse

H. LE MOAL

VU :
Le Directeur de Thèse

H. LE MOAL

VU et APPROUVE
Rennes, le
Le Directeur de l'U.E.R.

J. MEINNEL

VU pour AUTORISATION de SOUTENANCE
Rennes, le
Le Président de l'Université de Rennes

Cl. CHAMPAUD

